

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

HLA-Antigene bei der Sklerodermie

Elisabeth Mehlhaff

Duss München
1984

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

HLA-Antigene bei der Sklerodermie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Mehlhaff
aus
Gaimersheim
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. Albert
Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. Spiess
Dekan : Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Januar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

I.	EINFÜHRUNG	1
II.	DIE SKLERODERMIE	3
	1. Zusammenfassende Definition	3
	2. Pathomechanismen	4
	3. Klassifikation	5
	4. Prognose	6
	5. Klinische Kriterien	7
	6. Verlauf und Aktivität	8
	7. Immunologische Parameter in der Sklerodermie	8
III.	DAS HLA-SYSTEM	11
	1. Vorbemerkung	11
	2. HLA-Antigene und Formalgenetik	14
	a) HLA-A, -B, -C-Antigene	14
	b) HLA-DR-Antigene	17
	3. Die Funktion des HLA-Systems	17
	4. Klinische Bedeutung des HLA-Systems	19
	a) HLA und Transplantationen	19
	b) HLA und Krankheitsassoziation	20
IV.	MATERIAL UND METHODEN	23
	1. Das Krankenkollektiv	23
	2. HLA-Typisierung	23
	a) T- und B-Zell-Präparation	24
	3. Statistische Anmerkung	
	a) Hyplotypfrequenzzählung	26
	b) χ^2 -Test, p-Wert, Relatives Risiko	26

V. ERGEBNISSE

1. Tabelle aller Patienten	29
2. Tabelle der Phänotypfrequenzen aller Patienten	31
3. Tabelle der zwei- und drei-Punkt-Haplotypen	32
4. Tabelle der HLA-DR-Genfrequenzzählung	33
5. Vergleich der Untergruppen mit Kontrollen	33
a) Patienten mit Antinukleären Antikörper (ANA)-Titer über 1 : 40	33
b) Entzündliche Form der Sklerodermie	34
c) Nicht entzündliche Form der Sklerodermie	34
d) Proximal ascendierende Sklerodermie	34
e) Akrosklerodermie	35
f) Zirkumskripte Sklerodermie	35
6. Untergruppenvergleich	35
7. Vergleich männliche Patienten - weibliche Patienten	36
8. Vergleich männliche Patienten - Kontrollen	37
9. Vergleich weibliche Patienten - Kontrollen	37
10. Anteil der männlichen Patienten und HLA-B8-Frequenz	37

VI. DISKUSSION

40

VII. ZUSAMMENFASSUNG

46

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINFÜHRUNG

=====

Die Sklerodermie tritt in zwei klinischen Formen auf: der hautbezogenen, zirkumskripten Form der Erkrankung und der systemischen Form. Bei der zirkumskripten Sklerodermie unterscheidet man verschiedene klinische Erscheinungsbilder wie Morphaea, disseminierte Morphaea, bandförmige, lineäre Sklerodermie. Allen diesen Typen ist gemeinsam, daß sie auf das Hautorgan beschränkt bleiben und keine systemische Beteiligung aufweisen. -

Die progressive systemische Sklerodermie jedoch ist eine chronische, diffuse Bindegewbserkrankung unbekannter Ätiologie, die mit typischen Veränderungen des Hautbindegewebes, oft mit Raynaud-Symptomatik und systemischen Erscheinungen an inneren Organen einhergeht und sich meist durch einen prognostisch ungünstigen Gesamtverlauf auszeichnet (65).

Die progressive systemische Sklerodermie (PSS) tritt überwiegend sporadisch auf. Allerdings sind auch einige familiäre Erkrankungen für die PSS (50,92) und die zirkumskripte Sklerodermie (97) beschrieben worden, ohne daß ein eindeutiger Erbgang hätte erkannt werden können. Das gehäufte Vorkommen einer Krankheit innerhalb einer Familie ist allerdings ein Hinweis auf eine möglicherweise genetisch bedingte Störung und stellt die Frage der genetischen Disposition.

Auch die Beobachtung einiger Autoren über die Assoziation der systemischen und zirkumskripten Sklerodermie mit HLA-Antigenen spricht für eine mögliche Beteiligung genetischer Faktoren bei dieser Erkrankung. Leider sind die bisher publizierten Untersuchungen nur an kleinen Stichproben erfolgt, was die stark unterschiedlichen Ergebnisse erklärt. Außerdem sind bisher nur in einer einzigen Publikation auch die HLA-DR Antigene miteinbezogen.



Eine weitere Schwierigkeit ist die klinische Heterogenität der zirkumskripten und systemischen Sklerodermie, die es möglich macht, daß die verschiedenen Autoren unterschiedlich zusammengesetzte Patientengruppen untersucht haben, was ebenfalls zu den widersprüchlichen Ergebnissen beitragen kann.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, die Frage der Beziehung zwischen der zirkumskripten und systemischen Sklerodermie und dem HLA-System zu untersuchen, indem den oben erwähnten Problemen Rechnung getragen wird:

1. Die Stichprobe umfaßt 100 Patienten,
2. Die Untersuchung betrifft auch die -DR Antigene,
3. Die Patienten werden in klinisch genau definierte Untergruppen eingeteilt.

II. DIE SKLERODERMIE

=====

1. Zusammenfassende Definition

Die Sklerodermie ist eine Bindegewebserkrankung unbekannter Ätiologie. Die erste ausführliche Beschreibung der Krankheit stammt aus dem VII. Jahrhundert (14), gefolgt von einer großen Reihe weiterer Publikationen. Der Name Sklerodermie beschreibt die für diese Erkrankung charakteristische Atrophie und Verhärtung der Haut. Bisher sind viele Theorien aufgestellt worden, die Traumen, Infektionen, Autoimmunphänomene und Störungen des Kollagenstoffwechsels im Korium oder subkutanen Bindegewebe als mögliche Krankheitsursache diskutierten (27). Jedoch blieb die Ursache bis heute unbekannt.

Die Sklerodermie kann in verschiedenen Formen vorkommen. Man unterscheidet im Hinblick auf die Klinik, den Verlauf, die Prognose und die Therapie zwei grundsätzlich voneinander unterschiedene Sklerodermieformen: die progressive systemische Sklerodermie (PSS) und die auf das Hautorgan begrenzte zirkumskripte Sklerodermie (ZS). Im Unterschied zur zirkumskripten Sklerodermie, die nur das Hautorgan befällt, ist die systemische Sklerodermie durch die Vielfalt der Manifestation charakterisiert, die die Haut und das Unterhautfettgewebe, die Gefäße und die Muskulatur, den Verdauungstrakt sowie die Lunge, das Herz und selten die Nieren mit in den Krankheitsprozeß einbeziehen kann.

Die Geschlechtsverteilung ist nicht gleichmäßig. Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 3 : 1). Die stammbetonte Sklerodermie ist jedoch bei beiden Geschlechtern gleich häufig ausgeprägt (54,65). Das Manifestationsalter kann variieren. Kinder sowie auch ältere

Menschen können erkranken, der Gipfel liegt jedoch bei 30 bis 55 Jahren.

2. Pathomechanismen

Besonders charakteristisch ist der Befall der Haut, der eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale dieser Krankheit darstellt. Bei den Hautveränderungen lassen sich drei Stadien unterscheiden (14,57,91):

- a) Ödem
- b) Induration
- c) Atrophie.

In Abhängigkeit von diesen Entwicklungsstadien ändert sich auch das äußere Erscheinungsbild. Die Veränderungen treten initial in der Grenzschicht von Fettgewebe und tiefem Korium auf. Die Gefäßreaktivität ist verändert, die Funktion der Muskelzellen gestört. Also sind die gegen Ödem schützenden Faktoren defekt. Eine Steigerung des hydrostatischen Kapillardruckes fördert die Filtration der Blutflüssigkeit. Im Gewebe entsteht ein Ödem. Es kommt zu Intimaverdickungen und Entzündungsreaktionen, in deren weiterem Verlauf pathologische Veränderungen des Kollagenmetabolismus auftreten können. Die Fibrillen werden dünner, was als ein Zeichen einer erhöhten Kollagensynthese gedeutet wird (11,14,57,91). Die elastischen Fasern sind dagegen kaum verändert. An die ödematöse Phase schließt sich die sklerotische Phase an, die schließlich zur Atrophie führt. An der Entstehung dieser Phänomene sollen auch immunkompetete Zellen beteiligt sein, was bereits zu einer Reihe von Spekulationen geführt hat.

3. Klassifikation

Jablonska (57) und Winkelmann (103) unterscheiden zwei Formen der PSS: eine vaskulär fibrotische Form oder Akrosklerodermie und eine entzündlich fibrotische Form. Nach der Einteilung der Arbeitsgruppe Sklerodermie in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) wird die große Gruppe der progressiven systemischen Sklerodermie (PSS) in drei Typen unterteilt:

- Typ I (Akrosklerodermie)
- Typ II (Proximal ascendierende Sklerodermie)
- Typ III (Stammsklerodermie).

Typ I oder Akrosklerodermie beschreibt die vaskuläre Fibrose mit funktionellen Störungen der Vasomotorik und Mikrozirkulation, mit Raynaud-Symptomatik und Fingerulcerationen. Die besonders im Gesicht und distal an den Extremitäten ausgeprägte Fibrosierung überschreitet jedoch in der Regel das Handgelenk nicht.

Typ II beginnt wie Typ I peripher mit einer Raynaud-Symptomatik, im Gegensatz zur Akrosklerodermie greift sie aber über das Handgelenk hinaus, ascendiert nach proximal und befallt Arme sowie den Stamm.

Typ III beginnt am Stamm ohne Raynaud-Symptomatik und breitet sich nach distal aus, wobei die für die Akrosklerodermie typischen Raynaud-Symptome später hinzukommen können. Die einzelnen Formen gehen nicht ineinander über.

Jeder Erkrankungstyp wird in einen entzündlichen oder nicht entzündlichen Verlauf unterteilt. Die Entzündungsparameter sind:

- BKS höher als 40 in der 2. Stunde
- Leukozyten über 12600/ml

- Hypergammaglobulinämie $\geq 1,6$ g/dl
- ANA über einen Titer von 1 : 40
- positive Rheumaserologie (Latex-Test, Waaler-Rose-Test).

Wenn drei und mehr dieser Parameter positiv sind, liegt ein entzündlicher Verlauf vor, wobei dem entzündlichen Typ der Buchstabe "a" zugeordnet wurde. Werden weniger als drei Entzündungsphänomene gefunden, so spricht man von einem nicht entzündlichen Verlauf. Dem nicht entzündlichen Typ wurde der Buchstabe "b" zugeordnet (z.B. Typ IIb).

Im allgemeinen verläuft Typ I ohne Entzündung, während man bei Typ III stets Entzündungszeichen nachweisen kann. Typ II ist in seinem Verlauf in unserem Patientengut überwiegend entzündlich.

Von der systemischen Sklerodermie wird auch die zirkumskripte, auf das Hautorgan beschränkte Sklerodermie (ZS) unterschieden, die wiederum entzündlich oder nicht entzündlich verlaufen kann. In dieser Arbeit wird nur die generalisierte Morphaea (disseminierte zirkumskripte Sklerodermie) berücksichtigt. Die lineäre zirkumskripte Sklerodermie und die Morphaea mit nur vereinzelt Herden wurde nicht zur HLA-Typisierung herangezogen.

4. Prognose

Die Prognose der einzelnen Sklerodermieformen ist unterschiedlich. Während Typ I eine gute Prognose aufweist, hat Typ III eine ausgesprochen schlechte Prognose, da diese Form wesentlich aggressiver verläuft und mit häufigerer Beteiligung der inneren Organe einhergeht. Die ZS hat wegen der fehlenden innerlichen Beteiligung einen gutartigen Verlauf, und

somit eine günstigere Prognose. Oft bessert sich die ZS von selbst, auch vollständige Rückbildung aller Krankheitserscheinungen ist schon beobachtet worden (27, eigene Beobachtung).

5. Klinische Kriterien

Nicht immer können die einzelnen Sklerodermie-Formen der PSS-Gruppe klar voneinander getrennt werden. Darum sind einige Grundregeln wichtig.

Man beurteilt die Sklerodermie und stellt die Diagnose nach klinischen Gesichtspunkten. Das Kardinalsymptom ist die Hautsklerose, wobei für die Diagnosestellung der Akrosklerodermie der periphere Beginn mit Raynaud-Symptomatik und die Sklerosierung bis zum Handgelenk gegeben sein muß, für den Typ II und den Typ III muß die Fibrose deutlich oberhalb des Handgelenkes lokalisiert sein. Für die Stammsklerodermie gilt der primäre Befall des Rumpfes bei fehlender Raynaud-Symptomatik als typisch.

Zur Unterteilung der verschiedenen Sklerodermieformen hat die ARA-Studie (American Rheumatology Association) entscheidend beigetragen (96).

Die Diagnose wird zusätzlich intern abgesichert, wobei man immer die Organbeteiligung abzuklären hat. Die Häufigkeit des Organbefalls ist wie folgt (14,91):

- Oesophagus (Dysphagie, epigastrische Schmerzen)
- Lunge (Fibrose, respiratorische Insuffizienz)
- Herz (Herzmuskelinsuffizienz)
- Gastrointestinaltrakt (Malabsorptionssyndrom)
- Niere (renale, maligne Hypertonie).

6. Verlauf und Aktivität

Der Verlauf der Sklerodermie ist oft unberechenbar. Es gibt verschiedene Verlaufsvarianten: chronisch (günstig im Verlauf), subakut und die selten anzutreffende akute Form, die eine fatale Prognose hat.

Charakterisiert wird der Verlauf der PSS durch die Aktivität der Erkrankung. Die Aktivität wird durch rein klinische Parameter determiniert:

- Zunahme der Hautsklerose
- Verschlechterung der vaskulären und visceralen Symptomatik
- schmerzhafte Bewegungseinschränkung der Gelenke.

Bei aktiven Verläufen der Krankheit werden im Blut meistens Entzündungszeichen und pathologische immunologische Begleitphänomene gefunden. Jedoch ist die Aktivität nicht notwendigerweise an die Entzündung im Blut oder Gewebe gekoppelt (72).

Die Aktivitätszunahme soll nach Möglichkeit immer in der gleichen Jahreszeit gemessen werden (z.B. von Winter zu Winter), da sie stark von äußeren Einflüssen (Wärme, Kälte) abzuhängen scheint. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß zur Beurteilung keine objektiven Parameter vorliegen, man muß sich in erster Linie auf die Angaben des Patienten und auf eigene Beobachtung verlassen.

7. Immunologische Parameter in der Sklerodermie

Bei Patienten mit Sklerodermie sind mehrere Arten von Autoantikörpern gefunden worden, z.B. Antikörper (AK) gegen die Zentromerregion des Chromosoms, AK gegen saure Nukleopro-

teine (nukleoläres Ribonukleoprotein (RNP), Scl-1), sowie AK gegen nukleäre Antigene (ANA). Autoantikörper gegen nukleäre Antigene kommen in Patientenserum zwar häufig vor, sind jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung und auch nicht obligat. Mehrere Autoren berichten über extrem unterschiedliche Resultate: von 0 % bis 96 % (12,16,21,26,30,65,74,77,99). Im Durchschnitt sollen ANA bei 60 bis 90 % der Fälle mit PSS und bei 20 bis 47 % mit ZS vorkommen, sie sind vom IgG, IgM und seltener IgA-Typ und werden im Immunfluoreszenz-Test in einem nukleolären, gesprenkelten und selten homogenen Muster gefunden. Die ätiologische und pathogenetische Bedeutung der ANA bei der Sklerodermie ist heute noch unbekannt. Die Titerhöhe der antinukleären Faktoren und die Schwere der Erkrankung korrelieren nicht unbedingt miteinander (12,16,74,77). In gleicher Weise konnte für weitere Autoantikörper kein obligater Zusammenhang mit der Pathogenese demonstriert werden (30,79,99).

Unklar ist auch die spezifische und pathogenetische Bedeutung der zirkulierenden Immunkomplexe, der Immunkomplex- und Komplementablagerungen perivaskulär und in der Basalmembranzone bei Sklerodermiepatienten (30,32,60,74,82,94). Bei sehr hohen ANA-Konzentrationen sind allerdings pathogenetisch wirksame Immunkomplexablagerungen möglich, was zu einer Nierensymptomatik ähnlich wie bei Lupus erythematoses führen kann. Bei Patienten ohne Nierenbefall scheinen sie keine große pathogenetische Rolle zu spielen (16,82).

Neben der Beteiligung der humoralen Immunabwehr bei einer ganzen Reihe bisher bekannter immunologischer Abweichungen in der Sklerodermie wie Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe scheint auch einigen Parametern im zellulären Immunsystem eine Bedeutung zuzukommen. So wurde eine Verzögerung der Induktion der zellulären Immunantwort nach Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol

(DNCB) beschrieben (58), sowie herabgesetzte Reaktionen auf Mitogene. Andere Untersucher konnten eine Verminderung der T-Lymphozyten sowie eine, wenn auch geringe, Vermehrung der B-Lymphozyten und die Korrelation dieser Veränderungen zum schweren Krankheitsverlauf nachweisen (39,70). Die Verschiebungen in den Lymphozytensubpopulationen sind nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ, was sich z.B. in einer erhöhten Funktionsfähigkeit der T- und B-Zellen - erhöhte Affinität zu Erythrozyten und Rosettenbildung - äußert (56,70). Vielleicht können auch Veränderungen in den T-Zellsubgruppen - eine abnorm erhöhte Funktion der T-Helferzellen, die signifikant höhere Syntheseraten von IgM durch die B-Zellen induzieren - für gewisse Krankheitserscheinungen verantwortlich gemacht werden (2,66). Keine eindeutige Interpretation läßt sich auch über die Leukozyten-Migrations-Inhibition und die Störungen der Immunabwehr auf zellulärer Ebene machen, da die Ergebnisse einiger Autoren auch hier divergieren (45).

III. DAS HLA-SYSTEM

=====

1. Vorbemerkung

Wie die Erythrozyten besitzen auch die Leukozyten (Lymphozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten) Blutgruppenmerkmale, die mit Hilfe von Antikörpern definiert werden. Unter den Gruppensystemen der Leukozyten kodiert das HLA-System (Human Leucocyte Antigens) für die wichtigsten Merkmale (= Antigene). Die HLA-Antigene, die wegen ihrer Bedeutung bei der Abstoßung von Transplantaten auch als Transplantationsantigene bezeichnet werden, finden sich nicht nur auf Leukozyten, sondern - in unterschiedlich starker Ausprägung - auch auf allen bisher untersuchten kernhaltigen Zellen des Menschen. Unter den verschiedenen Transplantationssystemen des Menschen (wie z.B. ABO, Lewis, H-Y usw.) hat das HLA-System ein besonders großes Gewicht, was dazu geführt hat, daß man auch vom Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex spricht (zu Recht abgekürzt MHC für englisch Major Histocompatibility Complex).

Ein solcher MHC, der in seiner Organisation dem des HLA-Systems jeweils sehr ähnlich ist, wurde auch in einer großen Zahl von Tierspezies gefunden: Rh-LA bei dem Rhesus Affen, Ch-LA beim Chimpansen, Gp-LA bei dem Meerschweinchen, Rt-1 bei der Ratte und H2 bei der Maus. Der MHC der Maus ist das am intensivsten untersuchte System, wobei die Erkenntnisse in der Maus oft als Wegweiser für die Arbeiten in anderen Tierspezies und im Menschen gedient haben. Der MHC des Menschen (= das HLA-System) umfaßt eine Reihe von eng gekoppelten Genorten, die auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert sind (siehe Fig. 1):

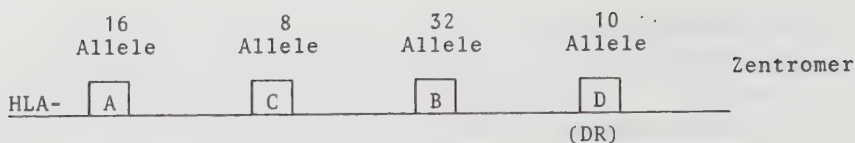


Fig. 1: Schematische Darstellung der Genorte des HLA-Systems auf Chromosom 6

Die Genorte HLA-A, -B und -C kodieren für die klassischen Transplantationsantigene, die auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert sind. Die Genprodukte von HLA-D können am einfachsten mit serologischen Methoden definiert werden. Die so definierten Antigene werden als HLA-DR-Antigene bezeichnet und finden sich nur auf B-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen, nicht aber auf ruhenden T-Lymphozyten.

Die ersten HLA-Spezifitäten wurden in den späten fünfziger Jahren von Dausset entdeckt (33). Die Arbeit der folgenden Jahre auf diesem Gebiet brachte weitere Erkenntnisse über das MHC des Menschen:

- es gibt drei Genorte HLA-A, -B, -C, deren Genprodukte auf allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten exprimiert sind,
- den Genort HLA-D, dessen Genprodukte mit der in vitro Technik der gemischten Lymphozytenkultur (MLC = mixed lymphocyte culture) oder mit Hilfe von Antiseren auf B-Lymphozyten und Makrophagen nachgewiesen werden,
- Loci für die Erythrozyten-Antigene Chido and Rodgers und das Enzym PGM_3 ,
- Loci der Komplementkomponenten C2, C4, Faktor B (= Bf),
- Loci der "Immune-response"-Gene,

wobei jeder Genort multiple Allelie aufweist.

Liste bisher bekannter HLA-Antigene, offiziell anerkannt auf dem 8th Interantional Histocompatibility Workshop 1980 in Los Angeles:

<u>HLA-A Locus</u>	<u>HLA-B Locus</u>	<u>HLA-C Locus</u>	<u>HLA-DR Locus</u>
A1	B5	Cw1	DR1
A2	B7	Cw2	DR2
A3	B8	Cw3	DR3
A9	B12	Cw4	DR4
A10	B13	Cw5	DR5
A11	B14	Bw6	DRw6
Aw19	B15	Cw7	DR7
Aw23 > A9	Bw16	Cw8	DRw8
Aw24	B17		DRw9
A25 > A10	B18		DRw10
A26	Bw21		
A28	Bw22		
A29	B27		
Aw30	Bw35		
Aw31	B37		
Aw32	Bw38 > Bw16		
Aw33	Bw39		
Aw34	B40		
Aw36	Bw41		
	Bw42		
	Bw43		
	Bw44 > B12		
	Bw45		
	Bw46		
	Bw47		
	Bw48		
	Bw49 > Bw21		
	Bw50		
	Bw51 > B5		
	Bw52		
	Bw53		
	Bw54 > Bw22		
	Bw55		
	Bw56		
	Bw57 > B17		
	Bw58		
	Bw60 > B40		
	Bw61		
	Bw62 > B15		
	Bw63		
	Bw4		
	Bw6		

2. HLA-Antigene und Formalgenetik

a) HLA-A, -B, -C-Antigene

Die Antigene der Genorte HLA-A, -B, -C werden serologisch mit dem Mikrolymphozytotoxizitätstest nach Terasaki und McClelland (100) bestimmt. Die dafür notwendigen Antiseren können auf verschiedene Art gewonnen werden, jedoch nur die von schwangeren multiparen Frauen finden im allgemeinen Verwendung.

Die genetische Information für die HLA-Antigene ist, wie schon erwähnt, auf einem autosomalen Chromosom lokalisiert. Aus Familien- und Bevölkerungsanalysen konnte ein kodominanter Vererbungsmodus der HLA-Antigene abgeleitet werden. Da man aufgrund der Diploidie des Chromosomensatzes nur zwei Merkmale pro Genort besitzen kann, werden bei jedem Individuum maximal 6 Antigene von den HLA-A, -B, -C-Genorten kodiert. Die von verschiedenen Genorten kodierten Antigene werden in Form von Haplotypen = Genkomplexen vererbt. Ein Genkomplex kann nur durch ein "crossing-over" verändert werden (22), ein Phänomen, das jedoch nur selten vorkommt.

Hierzu das Beispiel einer Familie:

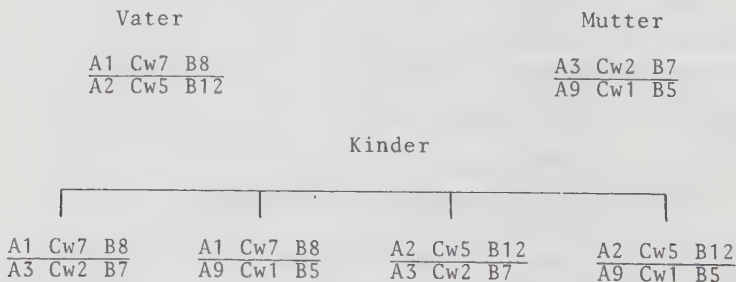


Fig. 2: Das Beispiel einer Familienanalyse

Der Vater mit dem Phänotyp HLA-A1,2 B8,12 Cw5,7 könnte z.B. unter anderem den oben aufgeführten Genotyp haben. Die beiden Haplotypen des Vaters sind HLA-A1, B8, Cw7 und -A2, B12, Cw5. Wie man am Beispiel der Familie in Fig. 2 sieht, können aufgrund der Kombinationsmöglichkeiten der Haplotypen bei den Kindern nur vier verschiedene Genotypen auftreten. Die Verteilung der HLA-Gene in der Bevölkerung wird am besten durch die Frequenz der Haplotypen beschrieben (siehe Tab. A).

Betrachtet man die Haplotypen als Vererbungseinheit des HLA-Systems näher, so fällt auf, daß einige von ihnen sehr viel häufiger vorkommen als man es aufgrund der beteiligten Genfrequenzen erwarten würde. Dies tritt bei einer Reihe von Haplotypen auf wie z.B. HLA-A1, B8, A3 - B7, A2 - B12, A2 - B7. Dieses Phänomen wird als Kopplungsungleichgewicht bezeichnet (3). Der Grad der Abweichung vom Kopplungsgleichgewicht wird durch den Delta-Wert beschrieben, der die Differenz zwischen der beobachteten und der erwarteten Haplotypfrequenz darstellt. Die erwartete Haplotypfrequenz ($HF(a,b)$) berechnet sich aus den Genfrequenzen der beteiligten Gene $G(a)$ bzw. $G(b)$: $HF(a,b) = G(a) \cdot G(b)$.

Tabelle A: HLA-A,B-Haplotypfrequenzen in der normalen weißen Bevölkerung
aus: Histocompatibility Testing 1980, S. 996-997

HLA-	A1	A2	A3	A11	Aw23	Aw24	A25	A26	A28	A29	Aw30	Aw31	Aw32	Aw33	Aw34	Aw36	Aw43	AX	S
B7	81	200	336	46	7	86	2	20	1	24	4	20	14	0	0	0	0	16	8
B8	576	73	40	11	4	24	7	10	15	3	3	7	19	0	0	15	0	10	8
B13	19	67	5	5	0	33	5	5	9	6	84	27	3	2	0	0	0	12	2
B14	11	27	42	3	2	16	0	13	31	7	9	0	12	101	3	0	0	16	2
B18	21	120	49	27	5	99	96	16	19	7	55	16	13	6	5	4	0	12	5
B27	30	136	35	31	12	28	2	22	23	8	7	20	30	2	0	2	0	4	2
Bw35	88	129	188	148	9	151	9	22	50	12	8	22	61	7	6	0	0	49	9
B37	78	12	17	2	2	22	2	6	0	5	4	1	0	0	0	0	0	0	1
Bw38	29	30	9	17	2	19	5	100	2	3	3	5	21	0	4	0	0	3	2
Bw39	8	62	23	7	2	44	2	5	12	0	2	20	2	0	0	0	0	17	2
Bw41	8	51	2	0	3	11	0	15	0	0	4	1	0	0	8	0	0	0	1
Bw42	1	12	0	5	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	5	1
Bw44	44	378	61	24	75	56	23	13	69	218	6	10	72	15	17	0	0	12	10
Bw45	11	23	9	4	7	5	0	6	1	20	2	0	4	4	2	0	0	10	1
Bw47	2	7	19	4	0	3	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	1
Bw48	2	9	5	2	0	3	0	0	0	0	0	5	0	0	6	0	0	19	1
Bw49	10	74	15	6	42	24	1	27	0	3	7	2	15	0	0	2	0	0	2
Bw50	16	56	0	0	13	11	0	1	0	2	0	8	6	2	0	0	0	7	2
Bw51	22	272	71	37	5	79	6	28	48	12	1	50	52	0	2	2	0	33	1
Bw52	27	88	0	12	1	6	2	1	4	0	0	2	4	3	0	0	0	0	1
Bw53	5	2	1	13	2	8	0	0	26	3	9	0	4	2	0	2	0	8	1
Bw54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bw55	19	39	9	84	2	18	7	17	2	1	0	2	7	0	0	0	0	14	2
Bw56	0	22	5	3	2	6	0	2	0	0	0	3	7	0	0	0	0	5	2
Bw57	141	69	11	22	2	23	0	0	6	8	6	5	16	1	0	2	0	0	3
Bw58	19	13	8	11	5	6	2	4	3	7	2	1	5	15	0	4	0	8	1
Bw59	3	2	9	0	2	6	0	2	0	0	0	3	0	0	0	2	0	17	1
Bw60	21	141	44	29	1	28	0	10	34	1	2	14	10	0	0	0	0	6	1
Bw61	47	22	16	9	2	6	0	0	1	2	0	6	37	0	2	2	0	14	1
Bw62	50	220	80	14	13	76	5	12	14	5	10	3	16	4	0	0	0	14	1
Bw63	16	10	3	3	0	10	0	3	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1
BX	75	124	47	8	12	47	8	4	21	17	9	18	9	0	2	0	0	247	6
Summe	1478	2492	1159	585	232	958	186	365	391	375	239	271	444	164	59	34	0	567	100

b) HLA-DR-Antigene

Wie auch die Antigene der Genorte HLA-A, -B und -C, so können auch die Genprodukte der HLA-D-Region des Chromosoms 6 am einfachsten mit serologischen Methoden bestimmt werden. Dies wurde 1973 von van Leeuwen (69) zum ersten Mal versucht.

Zur gleichen Zeit erhoben Sachs et al. (1975) ihre Befunde bei der Maus, wonach von der I-Region des H2-Systems der Maus kodierte Antigene (90) auf B-Lymphozyten vorkommen, was vorläufig zu der Bezeichnung Ia-Antigene (I-associated) führte.

Man bezeichnet die mit Hilfe der B-Zell-Serologie ermittelten Antigene heute als HLA-DRw-Antigene. Die enge Beziehung zum HLA-D-Genort wird mit DR (D-related) wiedergegeben, w bedeutet die vorläufige serologische Definition (w = operationelle Workshop Definition).

Es gibt zwei Methoden der B-Zell-Testung: Die B-Zell-Separation mit dem lymphozytotoxischen Test nach van Rood (1975), der am häufigsten verwendet wird, und der 1976 von van Rood et al. ausgearbeitete Test der Fluoreszenz-Doppel-Färbung.

3. Die Funktion des HLA-Systems

Das HLA-System des Menschen ist ein Komplex von verschiedenen, eng gekoppelten Genen, das an so wichtigen biologischen Prozessen wie der Erkennung von "selbst" und "nicht (mehr) selbst" und der Einleitung und Steuerung der Immunantwort beteiligt ist.

Das genetische Substrat der Immunantwort sind Immunantwortgene (Immune response-Gene = Ir-Gene), deren Vorliegen bei

der Maus und anderen untersuchten Tieren experimentell erwiesen wurde. Die Ir-Region beim Menschen konnte bisher nicht experimentell nachgewiesen werden, man nimmt jedoch an, daß die Ir-Region mit HLA gekoppelt und möglicherweise in der Nähe von HLA-DR zu finden ist.

Für das Vorliegen einer Ir-Region beim Menschen sprechen einige Beobachtungen. So wurde gefunden, daß Gene der HLA-Region bestimmte Hautüberempfindlichkeitsreaktionen kontrollieren (24), und daß bei Personen mit Pollenallergie das Auslösen eines Heuschnupfenanfalls (die Höhe der IgE-Ausschüttung!) von einem Gen des HLA-Systems gesteuert wurde (71), ohne daß eine Assoziation zu einem der HLA-Gene bestanden hätte.

Sowohl die humorale (Antikörperproduktion) als auch die zellvermittelte Immunantwort bedarf der Interaktion und Kooperation zwischen Makrophagen, T- und B-Zellen. Für diese Fähigkeit zur Kooperation sind die HLA-Antigene sehr wichtig. Die einzelnen Lymphozyten-Subpopulationen müssen zumindest in einem Haplotypen kompatibel sein, um mit einer Immunantwort reagieren zu können.

Für eine humorale Immunantwort ist für die kooperierenden Zellen die Übereinstimmung der DR-Antigene (Antigene der I-Region der Maus) erforderlich. Auch die Kontrolle und Regulation der Immunantwort wird von einer bestimmten Genregion des MHC getragen. Bei der Zusammenarbeit von T- und B-Zellen in der Immunantwort werden Ia-Antigen-tragende (DR) T-Zell-Faktoren produziert, die entweder die "Helfer"- oder die "Suppressor"-Funktion ausüben und somit die Immunantwort entweder fördern oder hemmen. Diese die Immunantwort steuernden Genorte werden in der HLA-D-Region des Menschen vermutet.

Die MHC-Antigene spielen auch eine Rolle bei der "selbst"-Erkennung. Am Beispiel der zellvermittelten Zytotoxizität gegen vireninfiizierte Zellen ließ sich das demonstrieren (35). Eine Maus wurde mit virusinfizierten Zellen immunisiert. Die von der Maus produzierten, gegen diese Viren immunisierten Zellen (T-Killerzellen) lysierten nur solche virusinfizierte Zellen, die mit den Killerzellen mindestens ein H-2K oder D-Antigen gemein haben. Das bedeutet, daß bei der zytotoxischen Reaktion virales Antigen in Zusammenhang mit "selbst" H-2K/D-Antigen (beim Menschen analog HLA-A, -B, -C) erkannt werden muß. So werden mutierte Zellen, bei denen die für die "selbst"-Erkennung relevanten Strukturen (also HLA-A, -B, -C) nicht exprimiert sind, vom Körper nicht zerstört, was z.B. bei maligne entarteten Zellen der Fall sein könnte. Die "selbst"-Erkennungsstrukturen des Menschen bei zellvermittelter Toxizität sind die Antigene der HLA-A, -B und -C-Genorte.

(Übersicht bei E.D. Albert (6), und bei K. Bender: das HLA-System).

4. Klinische Bedeutung des HLA-Systems

a) HLA und Transplantationen

Neben dem ABO-Blutgruppensystem ist das HLA-System das relevanteste für die Gewebeverträglichkeit. Eine der wichtigsten klinischen Anwendungen kommt diesem System bei Organtransplantationen zu, wobei die Gebiete der Nieren- und Knochenmarkstransplantationen die bedeutendsten sind.

1966 berichtete van Rood (87) über Hauttransplantationen bei Geschwistern. Die Überlebensdauer der Transplantate bei Geschwistern mit Übereinstimmung der HLA- und ABO-Systeme war signifikant höher als bei Geschwistern mit nur einem gleichen

System. Dieser Bericht war maßgebend für den Beginn der klinischen Anwendung des HLA-Systems. Von besonderem Interesse war die Frage der Korrelation zwischen dem HLA-Verträglichkeitsgrad (match grade) und der langen Transplantatüberlebensdauer (long-time graft-survival). Diese Frage wurde von mehreren Autoren beantwortet: sie berichteten über signifikant bessere Ergebnisse bei Transplantationen von Organen HLA-identischer Geschwister im Vergleich zu nicht HLA-identischen Spendern und Empfängern (61,83,84). Diese Korrelation konnte jedoch nicht bestätigt werden bei HLA-identischen, aber nicht verwandten Personen: die Beziehung zwischen HLA-Kompatibilität und klinischem Erfolg war hier nicht eindeutig (78).

Diese Diskrepanz zwischen guten Ergebnissen bei HLA-identischen Familienmitgliedern und deutlich geringeren Erfolgen bei Nichtverwandten läßt darauf schließen, daß auch andere, noch nicht zu bestimmende genetische Systeme eine große immunologische Rolle spielen.

Neben den Nierentransplantationen gewinnt die Knochenmarktransplantation immer mehr an Bedeutung. Wegen der großen Gefahr der "graft-versus-host-reaction" ist eine optimale Verträglichkeit unerläßlich, so daß sich für diese Transplantation praktisch nur HLA-identische und MLC-negative Geschwister eignen (95).

b) HLA und Krankheitsassoziation

Neben Transplantationen und der Vaterschaftsdiagnostik gewinnt das HLA-System auch auf dem Gebiet der Krankheitsassoziation immer mehr an Bedeutung. Mehrere Studien über die Korrelation familiär gehäuft auftretender Erkrankungen (juvener Diabetes mellitus, Zöliakie u.a.) mit dem ABO-System brachten keine eindeutigen Ergebnisse. Es ergaben

sich jedoch zum Teil hochgradige Assoziationen dieser und anderer Erkrankungen mit einzelnen HLA-Antigenen. Die bisher sicher mit HLA assoziierten Erkrankungen, zusammengestellt in einer Tabelle, sind (Übersicht: 23,34,40):

<u>Erkrankung</u>	<u>HLA-Antigene</u>
idiopatische Hämochromatose	A3
akute lymphoblastische Leukämie	A2
ankylosierende Spondylitis (M.Bechterew)	B27
Reiter-Syndrom	B27
Arthritis psoriatica	B27
Iridozyklitis	B27
Zöliakie	B8, Dw / DRw3+7
Dermatitis herpetiformis Duhring	B8
Myasthenia gravis	B8, Dw / DRw3
M. Basedow	B8, Dw / DRw3
juveniler Diabetes mellitus	B8, Dw / DRw3+4
chronisch aggressive Hepatitis	B8, Dw / DRw3
multiple Sklerose	Dw / DRw2
M. Addison	Dw / DRw3
rheumatoide Arthritis	Dw / DRw4

Aus dieser Zusammenstellung fällt auf, daß klinisch verwandte Erkrankungen wie Zöliakie und Dermatitis herpetiformis Duhring und M. Bechterew, M. Reiter und Iridozyklitis auch mit dem gleichen HLA-Allel assoziiert sind. In der letzten Zeit sind besonders viele Assoziationen mit den Antigenen der Dw/DRw-Genorte festgestellt worden neben schon bekannten HLA-A und -B-Locus-Assoziationen. Die Beteiligung des Immunsystems in der Pathogenese dieser Erkrankungen ist mehr oder weniger wahrscheinlich.

Die Assoziation zwischen einer bestimmten Krankheit und bestimmten HLA-Antigenen wird durch Störungen im Immunantwort-Verlauf erklärt (6). Es werden hypothetische, eng mit HLA

gekoppelte Krankheitsempfänglichkeitsgene (defekte Immunantwortgene ?) angenommen, wobei es durch das Kopplungsungleichgewicht zwischen den Genen eng benachbarter Loci zum Auftreten der bekannten Assoziationen kommt.

Diese HLA-Antigene sind in vielen Fällen selbst nicht ätiopathogenetisch beteiligt, sondern sind vielmehr mit Krankheitsempfänglichkeitsgenen verbundene "Marker-Gene", die für die eine oder andere Erkrankung prädisponieren. Diese Annahme wurde durch Untersuchungen an verschiedenen Populationen, wobei eine Assoziation der gleichen Krankheit mit verschiedenen HLA-Allelen festgestellt wurde (z.B. M. Basedow bei Europäern mit HLA-B8, bei Japanern mit HLA-Bw35), bestätigt (6). Für die Entstehung einer Krankheit bedarf es außer einer genetischen Disposition noch anderer Faktoren (endogener und/oder exogener). Die Beteiligung der Umwelteinflüsse (Traumen, Infektionen), als ein wesentlicher Faktor für die Manifestation einer Krankheit, konnte anhand von Zwillingsforschungen (Erkrankung nur eines eineiigen Zwillings (80)) gezeigt werden. Aus diesem Grunde ist eine vollkommene Assoziation einer Krankheit mit HLA-Antigenen nicht zu erwarten. Die stärkste, nahezu 100 %ige Assoziation besteht zwischen der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew) und dem Antigen HLA-B27, das heute als wichtiges diagnostisches Kriterium bei dieser Erkrankung eingesetzt wird (36).

IV. MATERIAL UND METHODEN

=====

1. Das Krankenkollektiv

Die HLA-Typisierungen wurden an 100 Patienten mit Sklerodermie durchgeführt. Der größte Teil des Krankenguts (75 %) stammt aus München und Umgebung, ungefähr ein Viertel der Patienten aus Düsseldorf und Hamburg. Alle Typisierungen wurden in München vorgenommen. Die Gruppe besteht aus 76 Frauen im Alter von 12 bis 78 Jahren und 24 Männern im Alter von 11 bis 71 Jahren. Die Krankheitsdauer wird von 2 bis zu 27 Jahren angegeben, das Erkrankungsalter liegt zwischen 5 und 76 Jahren, mit einem Gipfel zwischen 30 und 55 Jahren. Zu dieser Gruppe von N=100 kommen noch zehn nur HLA-DR getestete Patienten hinzu. Die Daten dieser Patienten wurden nur in der Gesamtgruppe (HLA-DR) und bei der Genfrequenzzählung analysiert, da andere Angaben unvollständig sind. Bei allen Patienten ließ die Diagnose Sklerodermie keine Zweifel. Sie wurde aufgrund des spezifischen klinischen Erscheinungsbildes, der Laborparameter (siehe S. 3 + 4) und anhand des visceralen Befalls gestellt. Als Vergleichsgruppe (Kontrollen) dienten Daten von über 4000 gesunder Personen, die dem "Histocompatibility Testing 1980" entnommen wurden. Bei der Auswertung wurde die Größe der Kontrollgruppe gleich hundert gesetzt.

2. HLA-Typisierung

Der Arbeitsvorgang zur Bestimmung der HLA-Antigene besteht aus zwei Schritten:

1. Herstellung der Lymphozytensuspension
2. Testausführung im Lymphozytotoxizitätstest.

Das Prinzip des Lymphozytotoxizitätstests besteht in der Inkubation von isolierten Lymphozyten mit spezifischen HLA-Antisera in Anwesenheit von Kaninchen-Komplement. Reagieren die Antikörper mit den auf der Lymphozytenoberfläche lokalisierten Antigenen unter Verbrauch von Komplement, kommt es zur Schädigung der Zellmembran. Der hinzugegebene Farbstoff Eosin färbt die lysierten Zellen an, die im Mikroskop groß und dunkel erscheinen. Die nicht geschädigten Zellen sind klein und heller.

Die für diesen Test notwendigen Antisera können auf verschiedenen Wegen gewonnen werden, jedoch nur die von schwangeren multiparen Frauen werden im allgemeinen verwendet. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zum Übertreten kindlicher Lymphozyten in den Kreislauf der Mutter, die dann Antikörper gegen die vom Vater vererbten Merkmale des Kindes bildet. Zur Bestimmung der HLA-Merkmale werden monospezifische Antisera benötigt. Da die meisten dieser Sera multispezifisch sind, werden nur wenige geeignete ausgewählt.

a) T- und B-Zell-Präparation

20 ml heparinisiertes, ungefähr 1 : 1 mit NaCl verdünntes Blut, wird vorsichtig, ohne daß eine Vermischung eintritt, in mehrere Röhrchen auf die Ficoll-Isopaque-Lösung überschichtet (6 ml auf 3 ml) und bei 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. Der sich an der Grenze zwischen Plasma und Ficoll bildende weiße Lymphozyten-Ring wird abgehoben, auf vier spitze Plastik-Röhrchen verteilt und bei 1500 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang in Hänk'scher Lösung gewaschen, der Überstand verworfen und nochmals gewaschen. Nach der Zentrifugation werden die Zellen im Gewebekulturmedium resuspendiert. Die auf diese Weise gewonnene Zellsuspension enthält T- und B-Lymphozyten. Mit Hilfe der Strohhalmmethode werden die Zellen getrennt, indem auf die

Nylon-Säule eines vorgewärmten, mit McCoy's (20 % FKS) durchgespülten Strohhalmes 0,5 ml der hergestellten Lymphozyten-Lösung gegeben und 30 $\pm$ 10 Minuten bei 37°C inkubiert wird. Anschließend werden die nicht adhärenenten T-Zellen mit ungefähr 7 ml McCoy's (20 % FKS) ausgewaschen, die adhärenenten B-Zellen unter dem Durchspülen mit 1 bis 2 ml der gleichen Lösung ausgequetscht. Die gewonnenen T- und B-Zell-Suspensionen werden gezählt und auf 2000/ μ l eingestellt. Die T-Zellen werden zur HLA-A-, -B, -C, die B-Zellen zur HLA-DR-Typisierung verwendet.

Die lymphozytotoxische Reaktion findet in Mikrotestplatten (Terasaki-Tray) mit 60 kegelförmigen Vertiefungen statt. Unter Ölabschluß werden je 1 μ l Anti-Serum und Lymphozytensuspension zusammengegeben und 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur inkubiert (bei 37°C für die B-Zellen). Anschließend werden 5 μ l vom Kaninchen-Komplement zugegeben und weitere 60 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert (die B-Zellen 2 Stunden). Die Färbung erfolgt mit 5 μ l Eosin, die Fixierung mit 5 μ l Formalin, wobei Formalin die Anfärbung der geschädigten Zellen stoppt und so die Bewertung auch noch nach 24 bis 48 Stunden möglich macht. Die Platte wird mit einem Deckglas abgedeckt und im Phasenkontrastmikroskop abgelesen. Die durch die Antigen-Antikörperreaktion und Komplement lysierten (dunklen) Zellen werden in Prozent geschätzt und in Kreuzen angegeben, wobei:

- + = 10 bis 20 % lysierte Zellen
- ++ = 20 bis 50 % lysierte Zellen
- +++ = 50 bis 70 % lysierte Zellen
- ++++ = 70 bis 100 % lysierte Zellen.

3. Statistische Anmerkung

a) Haplotypfrequenzzählung

Familienuntersuchungen analog den Zöliakie-Studien wurden bei Sklerodermie-Patienten nicht durchgeführt. Der genaue Genotyp eines Patienten kann jedoch nur anhand von Familienanalysen festgestellt werden. Ist dies nicht möglich, kann mit statistischen Methoden der für jeden Phänotyp wahrscheinlichste Genotyp bestimmt werden. Anhand von Populationsuntersuchungen wurden die Haplotypen auf ihre Häufigkeit in der Bevölkerung untersucht. In Patientengruppen wird für jeden gegebenen Phänotyp der wahrscheinlichste Genotyp berechnet. Dazu wurde für jeden Patienten eine Karte mit dem bekannten Phänotyp und, aufgrund der Kombinationsmöglichkeit der einzelnen Allele, den daraus möglichen Genotypen angelegt. Die Frequenzen der einzelnen Haplotypen wurden dem "Histocompatibility Testing 1980" entnommen. Durch Multiplizieren der Haplotypfrequenzen eines Genotyps, summieren der Produkte und dividieren der einzelnen Produkte durch die Summe wurden die einzelnen Genotypfrequenzen und der wahrscheinlichste Genotyp für jeden Patienten berechnet. Die Frequenzen wurden als Anzahl pro 10000 in die zwei- und drei-Punkt-Haplotyptabellen eingetragen (Tabellen X1 bis X11).

Von besonderem Interesse bei diesen Tabellen war die Möglichkeit der signifikanten Vermehrung eines oder mehrerer Haplotypen gegenüber der gesunden Bevölkerung und die Frage der möglichen besonderen Beteiligung eines oder mehrerer Haplotypen bei der Krankheitsempfänglichkeit für die Sklerodermie.

b) Chi²-Test, p-Wert, Relatives Risiko

Um die ermittelten Ergebnisse (Häufigkeit der HLA-Antigene) auf ihre Signifikanz zu prüfen, werden diese mit Werten der

Kontrollgruppe oder auch untereinander verglichen. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe des χ^2 -Tests. Die Daten dazu werden in einer Vier-Felder-Tafel zusammengestellt:

A	B	A+B
C	D	C+D
A+C	B+D	A+B+C+D = N

wobei: A = Anzahl der Patienten mit Antigen X

B = Anzahl gesunder Personen der Kontrollgruppe mit gleichem Antigen

C = Anzahl der Patienten ohne Antigen X

D = Anzahl gesunder Personen der Kontrollgruppe ohne Antigen X

A+C = Anzahl der Patientengruppe

B+D = Anzahl der Kontrollgruppe

Die Formel für χ^2 lautet:

$$\chi^2 = \frac{(\frac{AD}{A+C} - \frac{BC}{B+D} - \frac{N}{2})^2 \times N}{(\frac{AD}{A+C} \times \frac{BC}{B+D} \times \frac{N}{2})}$$

In Fällen, in denen der aufgetretene Wert mit einem erwarteten Wert der gleichen Population verglichen werden muß (z.B. Genfrequenzzählung), wendet man folgende Formel an:

$$\chi^2 = \frac{(\text{erwartet} - \text{beobachtet})^2}{\text{erwartet}}$$

Als signifikant gilt ein $\chi^2 \geq 5$.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Wert zufällig erreicht werden könnte, wird Irrtumswahrscheinlichkeit genannt und mit dem p-Wert (p = probability) beschrieben. Der p-Wert kann mit Hilfe des χ^2 -Wertes aus einer Tabelle abgelesen

werden, statistisch signifikante Ergebnisse liegen bei $p < 0.01$ vor. Um die Überschätzung der statistischen Signifikanz zu vermeiden, wird eine p-Korrektur vorgenommen, wobei der p-Wert mit der Anzahl der getesteten Parameter (HLA-Antigene) multipliziert wird.

Das Relative Risiko (RR) ist ein Wert zur Beurteilung der Beziehung zwischen einem HLA-Antigen und der untersuchten Erkrankung. Das Relative Risiko gibt an, wievielmal häufiger die Antigen-positiven Personen im Vergleich zu Antigen-negativen Individuen an dieser Krankheit erkranken. Die Formel für das Relative Risiko lautet:

$$RR = \frac{\text{Antigen-positive Patienten} \times \text{Antigen-negative Kontrollen}}{\text{Antigen-positive Kontrollen} \times \text{Antigen-negative Patienten}}$$

V. ERGEBNISSE

=====

1. Tabelle aller Patienten

In Tabelle Ia sind sämtliche Patienten mit ihren HLA-Befunden dargestellt.

Tabelle Ia: Name, Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter, Untergruppe, erhöhte ANA-Titer getestet (+), HLA-Phänotyp der Patienten

Typ I Akrosklerodermie

						HLA-A1		
1.	B.E.	43	w	40	Ib		B7,8	DR3,5
2.	B.U.	34	w	30	Ib		A1,28	B8,w38
3.	C.E.	61	w		Ib		Aw23,26	Bw38,w60
4.	D.M.	47	w	26	Ib	+	Aw24	Bw35,w60
5.	E.B.	71	w	51	Ib		Aw31,w32	Bw60,w62
6.	F.M.	59	w	55	Ib		A2,w31	Bw22
7.	F.G.	59	w	55	Ib		A3,26	B27,w44
8.	F.J.	42	w	25	Ib	+	Aw32	B14,w51
9.	H.M.	58	w	54	Ib		A2,3	B7,w35
10.	H.T.	39	w	30	Ib	+	A1,28	B13,w44
11.	H.K.	72	w		Ib	+	A3,w32	B7,w35
12.	K.U.	41	w	16	Ib		A2,28	B7,w16
13.	M.J.	42	w	37	Ib		A2,3	B13,w44
14.	M.S.	26	w	19	Ib	+	A3,w24	B14,w35
15.	N.M.	62	w	54	Ib		A1,2	B8,w35
16.	S.K.	69	w	66	Ib		A2	B27,w44
17.	S.T.	22	m		Ib		A26,w31	Bw44,57
18.	R.G.	58	w	41	Ib	+	A11,26	B7,w51
19.	V.A.	42	w	42	Ib		A2	Bw35,w62
20.	W.S.	25	w		Ib		A2,3	Bw44
21.	W.L.	45	w	42	Ib		A1,2	B7,8
22.	W.M.	58	w	54	Ib		A2	B7
23.	W.W.	48	m		Ib	+	A1,2	Bw44,w57
24.	Z.M.	60	w	53	Ib	+	A3,28	Bw35,w56

Typ II Proximal ascendierende Sklerodermie

25.	B.L.	61	w	53	IIa	+	A2,26	Bw22,w60	DR1,2
26.	B.D.	38	w	24	IIa	+	A1,w24	B8,w39	DR3,w6
27.	C.T.	56	w	51	IIa	+	Aw24,w32	B8,w39	DR1,2
28.	H.E.	61	w	58	IIa		A2,3	B7	DR2

Tabelle Ia. (Fortsetzung)

29.	H.M.	47	w	27	IIa	HLA-A2	Bw35	DR5	
30.	H.M.	68	w	50	IIa	+	A2,w33	Bw35,w62	DR1
31.	H.K.	56	w	52	IIa		A2,11	Bw35	DR5,7
32.	K.E.	57	w	48	IIa		A11	B27	DR1,5
33.	K.A.	62	w	48	IIa		A1	B7,37	DR2,5
34.	K.E.	43	m	40	IIa		A1,w23	B8,w49	DR3,5
35.	K.E.	49	w	47	IIa		A2	B17,w60	DR3
36.	K.A.	44	w	41	IIa	+	A2,w30	B7,18	DR1,5
37.	K.J.	62	w	52	IIa		A2,w30	B7,18	DR2
38.	K.G.	47	w	31	IIa		A2,3	Bw35,w60	DR1
39.	L.C.	43	w		IIa	+	A3,w32	B7,w49	DR2
40.	L.H.	57	w		IIa	+	A1,2	B7,18	DR2,3
41.	M.M.	39	w	32	IIa		A2,3	Bw35,w62	DR1,4
42.	M.C.	39	w		IIa	+	A3,25	B18,w38	DR2,7
43.	M.H.	60	w	48	IIa		A2	B5,7	DR4,5
44.	M.E.	55	w	47	IIa	+	A25,w32	B8,w44	DR1,2
45.	O.A.	65	w	57	IIa		A1	B8,w51	DRw6
46.	P.H.	70	m	63	IIa		A1,29	B8,w44	DR3,7
47.	P.A.	71	w	68	IIa		A2,28	Bw45,w50	DR4,7
48.	P.C.	54	w	32	IIa	+	A2,w32	B37,w51	DR5
49.	P.E.	46	w	32	IIa	+	A2,28	B7,w44	DR2,5
50.	S.H.	40	w	32	IIa		A2,w24	B27,w38	DR1
51.	S.R.	45	m	38	IIa	+	A1,3	B18,w35	DR5
52.	V.G.	55	w	28	IIa		A2,3	B7,18	DR2
53.	W.E.	54	w	33	IIa		A26,w31	B27,w55	DR2
54.	W.J.	59	m	57	IIa		A1,w30	B13,17	DR7
55.	Z.O.	60	m	42	IIa	+	A2,11	B8,w63	DR3
56.	B.M.	55	w	52	IIb		A2,w31	B7,w60	DR1,2
57.	C.R.	19	m	13	IIb	+	A3,29	B8,w44	DR3,7
58.	E.L.	60	w	48	IIb	+	A2,3	B7,13	DR2,7
59.	G.R.	62	w	58	IIb	+	A1,3	B7,8	DR2,3
60.	H.P.	50	w	47	IIb	+	A25,w30	B13,w39	DR2
61.	H.J.	49	w	40	IIb		A2,w23	Bw35,w44	DR1,2
62.	H.E.	60	m		IIb	+	A2,w30	Bw55,w62	DRX
63.	K.C.	15	w	5	IIb		A1,2	B27,37	DRX
64.	K.E.	13	m	9	IIb		A1,25	B8	DR3,4
65.	L.J.	13	w	7	IIb		A1,11	B8,w22	DR4,5
66.	M.K.	42	w	29	IIb		A2,w24	Bw35,w60	DR5
67.	M.M.	22	w	12	IIb		A1	B8	DR3
68.	N.H.	55	w	26	IIb	+	A1,25	B27,w57	DR1,w9
69.	P.K.	61	w		IIb		A3,11	B27,w47	DR5,7
70.	P.L.	53	w	37	IIb	+	A2,w24	B18,37	DR5,w6
71.	P.K.	15	w	10	IIb		A2,11	Bw35,w49	DR2
72.	P.G.	40	w	30	IIb		A1,w30	B18	DR3,5
73.	R.A.	62	w	42	IIb		Aw23,29	Bw44,w58	DR2
74.	S.M.	36	w	29	IIb		A2,26	B7,w35	DR2
75.	S.R.	56	m	44	IIb		A2,11	B13,w50	DRX
76.	V.N.	35	w	29	IIb		A26,28	B27,w44	DR3,5
77.	W.A.	53	m	33	IIb		A3,11	Bw41,w56	DR5

Tabelle Ia. (Fortsetzung)

Typ III Stammsklerodermie

78.	B.H.	59	m		IIIa	HLA-A25,29	B18,w51	DR2,5
79.	F.A.-M.	24	w	20	IIIa	A2	B18,w44	DR2,5
80.	K.O.	60	w	53	IIIa	A2,11	B18,w55	DR2,w6
81.	S.P.	39	m	35	IIIa	+	B8,w51	DR2
82.	S.P.	48	m	45	IIIa	+	A1,3	DRX
83.	S.H.	19	w		IIIa	+	A1,2	B8,w60 DR3,5

Zirkumskripte Sklerodermie

84.	G.G.	33	m	30	ZSa	A1,3	Bw35,w39	DR1,7
85.	H.J.	71	m	65	ZSa	+	A2,w23	B14,w44 DR5,7
86.	S.M.	76	w	74	ZSa		A26,w32	B37,w50 DR5
87.	A.S.	12	w	2	ZS		A1,w32	B8,w55 DR3,5
88.	D.R.	43	m	31	ZS		A3,25	Bw16,w22 DR1,2
89.	E.J.	42	w	39	ZS	+	A2	Bw44,w55 DR4
90.	G.H.	32	m	28	ZS		A1,w24	B8,w62 DRX
91.	M.J.	46	m	43	ZS		A10	Bw35,w47 DR2
92.	M.T.	24	m	22	ZS		A1	B8 DR3
93.	R.S.	74	w	67	ZS		Aw32	B14,15 DR1,5
94.	R.R.	49	m	35	ZS		A1,w24	B7,w60 DR4
95.	S.H.	45	w	35	ZS		A11	B7,w44 DR1,2
96.	T.W.	38	m	32	ZS		A1,28	Bw51,w57 DR5,7
97.	T.A.	78	w	76	ZS		A2,25	B14,w39 DR1,7
98.	W.M.	22	w	15	ZS		A2,w23	B7,w44 DR2,5
99.	W.E.	54	w	52	ZS		A2	Bw44,w60 DRw6
100.	Z.A.	11	m	7	ZS		Aw24,25	B7,w62 DR2

101.	G.K.	54	w	43	IIb			DR3,5
102.	G.E.	68	w	39	Ib			DR2
103.	H.H.	45	w	-	IIb			DR3,7
104.	J.M.	44	m	-	IIa			DR2,7
105.	J.A.	48	w	34	IIIa			DR5,7
106.	J.A.	50	-	46	-			DR2,3
107.	M.E.	47	w	-	IIb			DR2,w6
108.	N.A.	50	w	31	IIb			DR1,5
109.	S-B.R.	52	w	49	Ib			DR3
110.	V.R.	33	w	27	ZS			DR2,5

2. Tabelle der Phänotypfrequenzen aller Patienten

Tabelle Ib zeigt Phänotypfrequenzen von hundert Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu Phänotypfrequenzen einer gesunden Kontrollpopulation.

Bei dem A- und B-Locus fallen einige nicht signifikante Verschiebungen gegenüber der Kontrollgruppe auf. Das von anderen Autoren (44,55,85) als vermehrt beschriebene Antigen HLA-B8 kommt in unserem Gesamtmaterial nur geringfügig häufiger vor als bei den Kontrollen. HLA-DR1,2 und 5 scheinen geringfügig erhöht zu sein, HLA-DR4 dagegen vermindert. Die Grenze der Signifikanz überschreitet jedoch nur HLA-DR5 ($\chi^2 = 6.77$, $p = 0.01$, $RR = 2.2$). Da die Assoziation nicht sehr stark ist, berechnen wir den p-Wert und das relative Risiko. Die Notwendigkeit der p-Korrektur fällt in diesem Fall weg, da in zwei anderen Studien (19,49) auch eine signifikante Erhöhung von HLA-DR5 gefunden wurde.

3. Tabelle der zwei- und drei-Punkt-Haplotypen

Es wurde eine geringe Erhöhung einzelner HLA-A,B, HLA-B,DR und HLA-A,B,DR-Haplotypen gegenüber der Kontrollpopulation festgestellt. Die Haplotypfrequenzen der gesunden Bevölkerung (Kontrollen) wurden dem "Histocompatibility Testing 1980" entnommen (die Werte wurden auf $N = 100$ umgerechnet). Einige besonders häufige Haplotypen aus den Tabellen X-1 bis X-11:

<u>HLA-A,B (χ^2):</u>	<u>HLA-B,DR (χ^2):</u>	<u>HLA-A,B,DR (χ^2):</u>
A1 B8 (1.90)	B7 DR2 (1.94)	A1 B8 DRX (0.15)
A2 B7 (2.23)	B8 DR3 (0.59)	A2 B18 DR5 (0.01)
A2 Bw44 (0.01)	B12 DR5 (0.72)	A1 B8 DR3 (1.07)
A2 B18 (0.38)	B18 DR2 (0.39)	A2 B7 DR2 (0.22)
A2 Bw35 (0.02)	Bw35 DR1 (0.88)	A3 Bw35 DR1 (0.76)
A3 Bw35 (0.35)	Bw35 DR5 (0.06)	
A2 Bw60 (0.43)	B18 DR5 (0.05)	

Keiner dieser Haplotypen erreichte die Grenze der Signifikanz bei der Berechnung des χ^2 -Tests.

4. Tabelle der HLA-DR-Genfrequenzzählung

Genfrequenzen werden am genauesten durch Zählung der Gene bei Familienanalysen ermittelt. Liegen Familiendaten nicht vor, wird eine Schätzungsmethode angewendet und die Frequenz nach der Formel $g = 1 - \sqrt{1-f}$, wobei g = Genfrequenz, f = Phänotypfrequenz, berechnet. Das Gleichgewicht zwischen Homo- und Heterozygoten nach Hardy-Weinberg wird für diese Methode vorausgesetzt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus der Tabelle XI fällt die hohe Zahl beobachteter HLA-DR-blanks auf, die höchstwahrscheinlich auf technische Schwierigkeiten bei der Typisierung zurückzuführen ist. Da aber diese Zahl $N = 5$ von 110 Patienten nur ungefähr 5 % ausmacht, verändert das die Grundaussage nicht entscheidend. Es wurde eine sehr geringe Anhäufung der Heterozygoten HLA-DR3,5 beobachtet, ansonsten, die HLA-DR-blanks ausgenommen, trat keine Verzerrung der Verteilung der Homozygoten und Heterozygoten ein, so daß das Gesamtbild der Erwartung entspricht.

5. Vergleich der Untergruppen mit Kontrollen

a) Patienten mit Antinukleären Antikörper (ANA)-Titer über 1 : 40

Von 43 untersuchten Patienten hatten 33 ANA-Titer über 1 : 40 (Tab. II). Im Vergleich mit der Gesamtgruppe (Tab. I) fand sich keine signifikante Frequenzverschiebung. Die HLA-DR5 Vermehrung gegenüber den Kontrollen (33 % gegenüber 19,5 %, $\chi^2 < 3$, $p = \text{N.S.}$, $RR = 2.2$) kommt hier in gleichem Maße wie bei allen anderen Gruppen vor. HLA-DR1 und 2 sind erhöht, HLA-DR4 vermindert (diese Verschiebungen sind

nicht signifikant), HLA-DR3 zeigt keine Veränderung auf im Vergleich mit der Kontrollgruppe, so daß das gleiche Verteilungsmuster wie bei der Gesamtgruppe besteht. Die Assoziation der juvenilen rheumatoiden Arthritis mit ANA und HLA-DR5 weist Parallelen zur Sklerodermie auf und stellt die Frage der Zusammenhänge zwischen diesen beiden Erkrankungen, die jedoch schwer zu definieren sind. Die Gelenkmanifestation bei den hier untersuchten Patienten war so selten, daß dieser mögliche Zusammenhang nicht weiter untersucht werden konnte.

b) Entzündliche Form der Sklerodermie

Außer der bereits oben erwähnten HLA-DR5 Vermehrung finden sich keine besonderen Auffälligkeiten (Tab. III) gegenüber den Kontrollen, es besteht praktisch das gleiche Muster wie bei der Gesamtgruppe. Bemerkenswert ist die HLA-B18 Anhäufung mit 22,5 % gegenüber 11,2 % der Kontrollgruppe, die Signifikanz dieses Wertes konnte jedoch nicht bestätigt werden.

c) Nicht entzündliche Form der Sklerodermie

Es besteht das gleiche Verteilungsmuster mit Vermehrung von HLA-DR1,2,5 und Verminderung von HLA-DR4 (Tab. IV) wie bei den oben angeführten Untergruppen. Die Verminderung des Antigens HLA-B18 im B-Locus ist weniger im Vergleich zur Kontrollgruppe als vielmehr verglichen mit der Gruppe der entzündlichen Fälle auffällig.

d) Proximal ascendierende Sklerodermie

Auch diese Gruppe (Tab. V) zeigt das gleiche Verteilungsmuster wie die Gesamtgruppe.

e) Akrosklerodermie

Diese Gruppe (Tab. VI) weist keine auffällige Vermehrung oder Verminderung der Antigene in den A- und B-Loci auf. Die HLA-DR1 und 5 Abweichung für DR1 und 5 findet sich wie in allen Gruppen hier auch, jedoch nicht die übliche HLA-DR2 Vermehrung. Es besteht eine gewisse Parallele zwischen dieser Gruppe und der zirkumskripten Form der Erkrankung.

f) Zirkumskripte Sklerodermie

In dieser Gruppe (Tab. VII) konnte - wie bei der Akrosklerodermie - eine Anhäufung der Antigene HLA-DR1 und 5 beobachtet werden, das Antigen HLA-B18 fehlt vollkommen. Die Verminderung von HLA-B18 ist jedoch in beiden Fällen statistisch nicht signifikant. HLA-DR2 kommt bei der zirkumskripten Sklerodermie zwar etwas häufiger vor als bei den Kontrollen (29,4 % gegenüber 25,1 %), allerdings im Vergleich zu anderen Gruppen (32 bis 36 % gegenüber 25,1 %) kann diese sehr geringe Anhäufung von HLA-DR2 praktisch vernachlässigt werden.

6.. Untergruppenvergleich

Betrachtet man die klinischen Bilder der Sklerodermie, so können gutartige und maligne Formen unterschieden werden. Von diesem Standpunkt aus ist auch ein Vergleich solcher Gruppen untereinander wie 1. entzündlich und nicht entzündlich, 2. proximal aufsteigende Form (PA) und zirkumskripte Form (ZS), 3. Akrosklerodermie (AS) und zirkumskripte Sklerodermie (ZS), vom immunogenetischen Standpunkt her sehr interessant.

1. Das HLA-Verteilungsmuster in diesen Gruppen wurde schon angesprochen, es besteht in der Verteilung eine weitgehende Übereinstimmung. Auffällig ist nur die starke HLA-B18 Repräsentation bei den entzündlichen Formen der Erkrankung mit 22,5 % gegenüber 3,4 % bei den nicht entzündlichen Fällen. Diese Vermehrung ist jedoch nach Korrektur statistisch nicht signifikant: $\chi^2 = 7.15$, $p = 0.008$, $p_{\text{korr}} = 0.22$, $RR = 1.3$.

2. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede festgestellt, was die Verteilung der HLA-A und HLA-B Antigene betrifft. Die starke HLA-DR2 Vermehrung bei der PA-Gruppe wird in der ZS-Gruppe nicht wiedergefunden.

3. Die Ähnlichkeit dieser beiden Gruppen wurde schon erwähnt: das Fehlen von HLA-B18, praktisch keine HLA-DR2 Veränderung und eine deutliche Erhöhung von HLA-DR1 und HLA-DR5 gegenüber den Kontrollen. In der Gruppe der Akrosklerodermie, im Unterschied zur zirkumskripten Form, kommt in ungefähr 1/3 der Fälle das Antigen HLA-Bw35 vor (29,2 % gegenüber 5,9 % bei der ZS, $\chi^2 = 2.14$). Aufgrund ihrer Verteilungsmuster lassen sich diese zwei benigneren Formen der Erkrankung von den schweren Sklerodermieformen abgrenzen.

7. Vergleich männliche Patienten - weibliche Patienten

Vergleicht man die Gruppen der Männer ($N = 24$) und der Frauen ($N = 76$), so fallen einige Unterschiede auf. Die Häufung der Antigene HLA-A1 ($\chi^2 = 8.78$, $p = 0.003$), HLA-B8 ($\chi^2 = 7.48$, $p = 0.006$) und die Verminderung von HLA-A2 ($\chi^2 = 7.35$, $p = 0.006$) bei den Männern gegenüber Frauen tritt beim Vergleich beider Gruppen besonders deutlich hervor. Die Signifikanz hält der Korrektur jedoch nicht stand ($p_{\text{korr}} = N.S.$).

8. Vergleich männliche Patienten - Kontrollen

Am A- und B-Locus dieser Gruppe N = 24 (Tab. VIII) konnte eine Erhöhung der Frequenzen von HLA-A1 und HLA-B8 und eine Verminderung von HLA-A2 beobachtet werden (die Grenze der statistischen Signifikanz wurde nicht erreicht). Eine gleichstarke Erhöhung von HLA-DR5 analog den anderen Gruppen wurde auch hier festgestellt. Da aber die Größe der Stichprobe in die Berechnung mit eingeht, ist der χ^2 -Wert bei den Männern kleiner als bei den Frauen (Männer $\chi^2 = 1.28$, Frauen $\chi^2 = 3.77$). Der Haplotyp HLA-A1,B8,DR5 scheint bei den Männern angedeutet erhöht, HLA-DR1 und HLA-DR2 kommen nicht häufiger, eher seltener vor als bei den Kontrollen.

9. Vergleich weibliche Patienten - Kontrollen

Unauffällig ist das Verteilungsmuster der Antigene des A-Locus, deutlich erhöht sind HLA-B7 und HLA-DR1 und 5. Nur für HLA-DR1 überschreitet der χ^2 die Signifikanzgrenze: $\chi^2 = 5.93$, $p = 0.015$, $p_{\text{korr}} = 0.11$, $RR = 2.6$, nach der p-Korrektur ist auch dieser Wert statistisch nicht mehr aussagekräftig (Tab. IX).

10. Anteil der männlichen Patienten und HLA-B8-Frequenz in den einzelnen Untergruppen

Aufgrund der HLA-B8 Vermehrung in allen Untergruppen und der starken Häufung dieses Antigens bei den Männern, wurde in einzelnen Untergruppen darauf geachtet, ob diese Frequenzerhöhungen möglicherweise auf die Gruppe der männlichen Patienten zurückzuführen sind.

Tabelle B: HLA-B8 Frequenz bei Patienten in Sklerodermie-Untergruppen

	ANA-erhöht		entzündl.		nicht entz.		PA		AS		ZS
Männer	4/8	50%	5/10	50%	4/14	29%	5/10	50%	0/2	0%	2/9 22%
Frauen	5/25	20%	5/30	16%	8/46	17%	7/43	16%	4/22	18%	1/8 13%

Bei der Akrosklerodermie und der zirkumskripten Sklerodermie, den eher gutartigen Verlaufsformen der Erkrankung, wurde keine HLA-B8 Frequenzerhöhung beobachtet, auch nicht unter den Männern. Die Vermehrung von HLA-B8 in den anderen Gruppen wurde dagegen eindeutig von der Gruppe der männlichen Patienten verursacht.

Ähnlich dem HLA-B8 wurde auch die Vermehrung von HLA-DR1 und HLA-DR2 in den Untergruppen auf ihre Männer - Frauen Beteiligung bei der Frequenzerhöhung analysiert.

Tabelle C: HLA-DR1 Antigenfrequenzen in einzelnen Untergruppen

	ANA		entzündl.		nicht entz.		PA		AS		ZS
Männer	0/8		1/10	10%	1/14	7%	0/10		0/2		2/9 22%
Frauen	8/25	32%	9/30	30%	12/46	26%	12/43	28%	6/22	27%	3/8 38%

Tabelle D: HLA-DR2 Antigenfrequenzen in Sklerodermie-Untergruppen

	ANA		entzündl.		nicht entz.		PA		AS		ZS
Männer	1/8	13%	2/10	20%	3/14	21%	0/10		0/2		3/9 33%
Frauen	10/25	40%	14/30	47%	16/46	35%	20/43	47%	6/22	27%	2/8 25%

Betrachtet man Männer und Frauen getrennt, so fällt die deutliche Vermehrung von HLA-DR1 und HLA-DR2 bei den Frauen auf, die auch hauptsächlich zur Frequenzerhöhung dieser Antigene in den Subgruppen beitragen. Die erhöhten Antigenfrequenzen von HLA-DR5 können auf beide Geschlechter zurückgeführt werden.

Die Aufgliederung der Gruppen nach dem Geschlecht und Alter bei Krankheitsmanifestation wie bei Freudenberg et al. (44) zeigte keine große Differenz der HLA-B8 Verteilung abhängig vom Erkrankungsalter.

VI. DISKUSSION

=====

In mehreren Bereichen der klinischen Medizin werden zur Zeit intensiv die genetischen Assoziationen der Histokompatibilitäts-Antigene (HLA) mit verschiedenen Krankheiten untersucht, bei denen immunologische Vorgänge in der Pathogenese vermutet oder nachgewiesen sind. Dieses Interesse beruht auf der Möglichkeit der Verwendung der HLA-Antigene als "Marker" bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen unbekannter Ätiologie und vererbter Disposition.

Zu diesen Erkrankungen unbekannter, möglicherweise immunologischer Pathogenese zählt auch die Sklerodermie. Die Möglichkeit einer Assoziation zwischen HLA und der Sklerodermie wurde bereits von mehreren Autoren angesprochen, allerdings kamen verschiedene Untersucher zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Trotz hoher Signifikanz einzelner Befunde konnten sie von anderen Forschungsgruppen nicht reproduziert werden und sind somit als zufällig anzusehen. Die Ergebnisse unserer Arbeit weisen - zumindest für die HLA-DR-Antigene - gewisse Parallelen zu anderen Studien auf.

Die Verteilung der Antigene des A-Locus (Tab. I-VII) zeigte in unserem Krankengut im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine nennenswerten Abweichungen auf. Die in vorausgegangenen Studien vorgebrachte Assoziation mit dem Antigen HLA-A9 (29,73,85) konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden. Die Zufälligkeit solcher Beobachtungen wurde von Birnbaum et al. (18) insofern demonstriert, als die eigenen vorläufigen Ergebnisse von 1975 - Rabin et al. (85) - zwei Jahre später anhand einer viel größeren Krankengruppe nicht mehr bestätigt werden konnten.

Die Verteilung der HLA-Antigene des B-Locus entsprach im großen und ganzen der der Kontrollgruppe. Die starke Frequenzvermehrung des HLA-B8, wie sie von Freudenberg et al. (44), Hughes (55) und Rabin et al. (18) beschrieben wurde, konnte in unserem Krankenkollektiv nicht beobachtet werden. Das Antigen HLA-B8 war nur geringfügig vermehrt (Tab. I-V), zwei Sklerodermie-Untergruppen jedoch, Akrosklerodermie und zirkumskripte Sklerodermie (Tab. VI und VII), zeigten praktisch keine von der Norm abweichende Frequenzen dieses Antigens. Hughes et al. (55) berichteten über auffallend hohe Frequenzen des HLA-B8 bei Patienten mit schwerer Form der Erkrankung. Obgleich diese Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem -B8 in unserer Studie nicht so stark ausgeprägt war wie bei Hughes, konnte dieses Phänomen auch in unseren Gruppen beobachtet werden. Die Tatsache, daß die gutartigen Erkrankungsformen (Akrosklerodermie und zirkumskripte Sklerodermie) sich in der Verteilung dieses Antigens praktisch nicht von den Kontrollen unterscheiden, könnte als Bestätigung der gemachten Beobachtungen angesehen werden.

Das HLA-B8 ist mit einer Reihe von Erkrankungen assoziiert, wie Zöliakie, chronisch aggressive Hepatitis, Myasthenia gravis, Thyreotoxikose, Dermatitis herpetiformis Duhring, juveniler Diabetes mellitus, die entweder Autoimmunphänomene oder Störungen in der Immunantwort als gemeinsames Merkmal zu haben scheinen (23,34,40). Die Assoziation zu diesem Antigen ist bei der Gesamtgruppe der Patienten mit Sklerodermie nicht erkennbar, scheint aber bei den männlichen Patienten möglicherweise gegeben.

Noch ein zweites, zum B-Locus gehörendes Antigen könnte bei der Sklerodermie eine wichtige Rolle spielen. Die Frequenzerhöhung des Antigens HLA-B18 in der Gruppe der entzündlichen Form der Sklerodermie (Tab. III) und die Verminderung dieses Antigens bei den nicht entzündlichen Fällen (Tab. IV)

ist im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht, jedoch im Vergleich der beiden Gruppen sehr wohl signifikant (22,5 % bei den entzündlichen gegenüber 3,4 % bei den nicht entzündlichen Fällen: $\chi^2 = 7.15$, $p = 0.008$, $p_{\text{korr}} = 0.22$, $RR = 1.3$). Nach der p-Korrektur ist dieser Wert jedoch statistisch nicht mehr signifikant. Auffällig ist das vollkommene Fehlen dieses Antigens bei den vornehmlich ohne Entzündung verlaufenden Formen der Erkrankung, wie Akrosklerodermie und zirkumskripte Sklerodermie (AS und ZS) verglichen mit 11,2 % bei den Kontrollen. Allerdings fanden Dolbin u.a. (36) im Gegensatz zu unserer Arbeit geringfügige Frequenzerhöhungen der Antigene -B18 und -Bw40 bei der ZS. Trotz dieser divergenten Ergebnisse könnte dem Antigen HLA-B18 aufgrund unserer Beobachtungen doch noch eine Bedeutung zukommen. B18 kommt in der Gruppe der entzündlichen Fälle besonders häufig, bei den nicht entzündlichen selten oder auch gar nicht (AS und ZS) vor. Es stellt sich die Frage, ob der entzündliche Verlauf der Sklerodermie von einem bestimmten HLA-Allel kontrolliert wird und HLA-B18 der "Marker" sein könnte, welcher mit den Krankheitsempfänglichkeitsgenen eng gekoppelt zu dieser Assoziation führt. Andererseits könnte HLA-B8 möglicherweise mit der Schwere der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden. Die Tatsache, daß von 6 Patienten mit schwerster entzündlicher Form der Erkrankung - der Stammsklerodermie - 50 % -B8 und die anderen 50 % -B18-Träger sind, kann bei dieser kleinen Zahl zwar statistisch nicht bewertet werden, stellt aber für das oben Gesagte eine sinnvolle Ergänzung dar. Es könnten auch -B18 assoziierte Komplementgene eine Rolle spielen, so daß ein weiterer Schritt in der Klärung dieser Frage die Bf und C4 Bestimmung und Analyse wäre.

Da in der Verteilung der Antigene der HLA-A und B-Loci im Grunde genommen keine augenfälligen Abnormalitäten aufgetreten sind, die Pathogenese der Erkrankung jedoch in der gestörten Immunantwort vermutet wird, wurde gehofft, auf-

grund des Kopplungsungleichgewichts zwischen den HLA-Antigenen und den Immunantwortgenen, die ja in der Nachbarschaft der HLA-D/DR-Region angenommen werden (6), stärkere Assoziationen mit den Antigenen des HLA-DR Locus beobachten zu können.

Der wichtigste Punkt dieser Arbeit war somit die Untersuchung der HLA-DR Verteilung. Es zeigte sich ein relativ gleichbleibendes Verteilungsbild dieser Antigene in fast allen Gruppen mit einer Frequenzerhöhung der Allele HLA-DR1, 2 und 5 und einer Verminderung des HLA-DR4, wobei nur die Vermehrung von -DR5 in der Gesamtgruppe statistisch signifikante Werte erreichte: $\chi^2 = 6.77$, $p = 0.01$, $RR = 2.2$. Da mit dieser Beobachtung die Ergebnisse von Gladman et al. 1981 (49) und Black et al. 1981 (19), die eine statistisch hochsignifikante Vermehrung des HLA-DR5 gefunden haben, bestätigt werden konnten, wurde auf eine p-Korrektur verzichtet. Der Mangel an Signifikanz in den Untergruppen, trotz der starken Frequenzvermehrung dieses Antigens, kann mit den kleineren Fallzahlen dieser Gruppen in Zusammenhang gebracht werden. Lediglich die Gruppen der Akrosklerodermie und der zirkumskripten Form zeigten praktisch keine Frequenzerhöhung von -DR2, so daß dies ein weiterer Punkt ist, der die Ähnlichkeit dieser mehr gutartigen Verlaufsformen bestätigt. Black et al. (19) beschreiben sogar eine signifikante Verminderung des HLA-DR2 bei der Akrosklerodermie verglichen mit der diffusen Form der Erkrankung.

Die Anhäufung von -DR5 in der Gruppe mit ANA und in der letzten Zeit aufgefundene Assoziation der juvenilen rheumatischen Arthritis mit ANA und HLA-DR5 wirft die Frage der schwer zu definierenden Zusammenhänge zwischen der Sklerodermie und dieser Erkrankung auf.

Das häufige Auftreten des Haplotyps HLA-A1,B8,DR3 (kommt vermehrt bei Autoimmunerkrankungen vor), das von Black et al. (19) beobachtet wurde, konnten wir nicht bestätigen, denn in unserem Krankengut fand sich eine nur sehr geringe Abweichung dieses Haplotyps in Richtung der Frequenzerhöhung im Vergleich zu Kontrollen: HLA-A1,B8,DR3 ($\chi^2 = 1.07$), HLA-A1,B8 ($\chi^2 = 1.90$).

Auffällig waren die Unterschiede zwischen den Gruppen der Männer und Frauen in der Verteilung der einzelnen Antigene. Das gehäufte Auftreten des HLA-B8 in den Sklerodermie-Untergruppen konnte eindeutig auf die männlichen Patienten zurückgeführt werden (Männer gegenüber Frauen: $\chi^2 = 7.48$, $p = 0.003$, $p_{\text{kor}} = \text{N.S.}$). Die starke Frequenzerhöhung des HLA-B8 bei den Männern (44 %) in der Studie von Freudenberg et al. (44) konnte in unserem Krankengut auch beobachtet werden (37,5 %). Die vom Erkrankungsalter abhängige Verteilung von HLA-B8 in der gleichen Studie (Freudenberg) können wir jedoch nicht bestätigen. Die Häufung von HLA-A1 in der Männer-Gruppe kann aufgrund des Kopplungsungleichgewichts zwischen diesem Allel und dem -B8 erklärt werden. Die starke Frequenzvermehrung der Antigene HLA-DR1 und -DR2 in den einzelnen Untergruppen wurde jedoch von den Frauen hereingetragen, die enge Assoziation des HLA-B7 zu HLA-DR2 und des Antigens -A2 zu -B7 führte zur Frequenzerhöhung dieser Allele bei den Frauen. Die Frequenzerhöhung von HLA-DR5 war bei männlichen und weiblichen Patienten gleich groß.

Die genetische Kontrolle und Regulation der Immunantwort wird von vielen MHC-gekoppelten Genen beeinflusst. Das Auffinden eines für die Sklerodermieempfindlichkeit verantwortlichen Gens erwies sich bis jetzt jedoch als schwierig. So hatte sich die Vermutung, daß die einzelnen Untergruppen der Erkrankung von bestimmten HLA-DR Antigenen definiert sein könnten, in unserer Arbeit leider nicht bestätigen las-

sen. Wahrscheinlich sind mehrere verschiedene HLA-gekoppelte Gene für die Sklerodermie-Empfänglichkeit verantwortlich. Die Ausdehnung der Untersuchungen auf das Gebiet der Komplementgene könnte neue Erkenntnisse über die Lokalisation der Empfänglichkeitsgene im HLA-Komplex bringen. Dabei müssen die Gene selbst nicht notwendigerweise pathogenetisch wirksam sein, sondern sie könnten auch als "Marker-Gene" zu den beobachteten Assoziationen führen. Neben der genetischen Disposition darf die Umwelt mit ihren vielfältigen Einflüssen (Virus-Erkrankungen, Traumen usw.), die letztendlich zur Manifestation der Krankheit führen, nicht übersehen werden (80). Die Assoziationen bestimmter Erkrankungen mit den HLA-Antigenen könnten in Zukunft möglicherweise für die genauere Diagnosestellung, Therapie, ja sogar Prophylaxe einiger oder auch vieler Erkrankungen eine große Hilfe bedeuten.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Mehrere über HLA und Sklerodermie veröffentlichte Studien kamen bisher zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen. Die Vielfalt dieser Erkrankungsform erschwerte die Klassifikation erheblich. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung waren die Untersuchungsgruppen zum Teil zu klein, um objektive Schlußfolgerungen zu gewähren. Die Untersuchung der HLA-DR Verteilung wurde nur in zwei Arbeiten berichtet (19, 49).

Auf Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Sklerodermie wurde eine neue klinische Klassifizierung der Erkrankung vorgenommen, die Größe der Krankengruppe beläuft sich auf 100 Patienten. In dieser Arbeit wurde die Verteilung der HLA-A, -B und insbesondere der HLA-DR Antigene im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht, um mögliche Assoziationen zwischen HLA und der Sklerodermie festzustellen. Von besonderem Interesse war die Frage der möglicherweise auf die HLA-Assoziation zurückzuführender Vielfalt der Manifestationsformen.

Die Diagnose Sklerodermie wurde nach klinischen Gesichtspunkten gestellt und zusätzlich internistisch abgesichert, wobei das dermatologische Kardinalsymptom die Hautsklerose war. Als Kontrolle dienten die im Histocompatibility Testing 1980 publizierten HLA-A,B und DR-Frequenzen, die in einer Stichprobe von über 4000 Personen bestimmt wurden (Baur and Danilovs, 1980).

Im A-Locus konnten im Gegensatz zu früheren Studien keine Frequenzabweichungen der HLA-Antigene beobachtet werden.

Geringfügige Frequenzvermehrungen des Antigens HLA-B8 konnte zwar in allen Gruppen, mit Ausnahme der benigneren Formen wie Akrosklerodermie (AS) und zirkumskripte Sklerodermie (ZS), beobachtet werden, waren jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse vorausgegangener Studien konnten somit nicht bestätigt werden. Es wurde eine signifikante Häufung des Antigens HLA-B18 in der Gruppe der entzündlichen Fälle (22,5 %) im Vergleich zu der nicht entzündlichen Verlaufsform (3,4 %) - $\chi^2 = 7.15$, $p = 0.008$, $p_{\text{korr}} = 0.22$, $RR = 1.3$ - festgestellt, und vollkommenes Fehlen dieses Antigens bei der AS und ZS gesehen. Aus diesen Beobachtungen heraus stellt sich die Frage, ob HLA-B18 ein mit dem entzündlichen Verlauf der Sklerodermie assoziierter genetischer Marker sein könnte. Wegen der besonderen Assoziation von B18 mit bestimmten Komplementallotypen sollten bei weiteren Untersuchungen der Sklerodermie auch die Systeme C2, C4 und Bf mit eingeschlossen werden.

Bei den Antigenen des HLA-DR Genortes wurden Frequenzerhöhungen von HLA-DR1, 2 und -DR5 und eine Frequenzverminderung von HLA-DR4 gesehen, allerdings nur HLA-DR5 erreichte einen statistisch signifikanten Wert: $\chi^2 = 6.77$, $p = 0.01$, $RR = 2.2$. Die Beobachtungen jüngster Studien (19,49), die eine signifikante Vermehrung von DR5 beschrieben haben, konnten von uns bestätigt werden. AS und CS zeigten keine HLA-DR2 Abweichungen auf.

Wie schon in vorausgegangenen Studien konnten auch in unserer Arbeit Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden. HLA-B8 war mit 37,5 % bei den Männern eindeutig gegenüber den Frauen erhöht ($\chi^2 = 7.48$, $p = 0.006$). Die HLA-DR1 und -DR2-Frequenzerhöhung wurde nur bei den weiblichen Patienten beobachtet (DR1: $\chi^2 = 8.78$, $p = 0.003$; DR2: $\chi^2 = 7.35$, $p = 0.006$).

Faßt man das oben Gesagte zusammen, so konnte für die einzelnen Sklerodermie-Untergruppen zwar keine zu einem bestimmten HLA-Antigen bestehende Assoziation gesehen werden, jedoch wurden aufgrund der Verteilung mehr oder weniger deutliche Unterschiede zwischen den schweren und mehr benignen Verlaufsformen beobachtet. So ist den mehr gutartigen Sklerodermie-Formen (AS und ZS) folgendes gemeinsam: keine HLA-B8 Abweichungen, das Fehlen von HLA-B18 gegenüber den Kontrollen, HLA-DR1 und -DR5 Vermehrung, aber keine Frequenzerhöhung des HLA-DR2.

Aufgrund der oben genannten Beobachtungen ist anzunehmen, daß mehrere HLA-gekoppelte Gene für die Sklerodermie-Empfänglichkeit in Betracht zu ziehen sind. Neben der genetischen Disposition spielen die Umweltfaktoren für die Manifestation dieser, wie auch anderer Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Die Untersuchungen auf dem Gebiet der Komplementgene könnten die Frage der Assoziation zwischen dem HLA-System und der Sklerodermie weiter klären.

Tabelle Ib: Phänotypfrequenzen bei 100 Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollpopulation

HLA-Antigene	Alle Patienten N=100		Kontrollen N=100	
	beob.	%	chi ²	%
HLA-A1	30	30	-	27,5
2	47	47	-	45,3
3	22	22	-	21,9
11	11	11	-	11,5
w23	6	6	-	4,5
w24	10	10	-	18,2
25	9	9	-	3,7
26	10	10	-	7,2
28	8	8	-	7,7
29	4	4	-	7,4
30	6	6	-	4,7
31	5	5	-	5,4
32	10	10	-	8,8
33	1	1	-	3,3
HLA-B5	8	8	2.92	16,8
7	25	25	1.93	16,8
8	22	22	1.21	15,7
12	21	21	-	22,9
13	6	6	-	5,6
14	5	5	-	5,8
15	9	9	-	11,4
w16	11	11	-	9,1
17	7	7	-	8,4
18	11	11	-	11,2
w21	6	6	-	7,0
w22	11	11	1.03	5,5
27	9	9	-	7,7
w35	19	19	-	18,2
37	5	5	-	3,0
40	11	11	-	10,0
w41	1	1	-	2,0
w47	2	2	-	0,9
HLA-DR1 *	24	21,8	2.50	13,3
2	40	36,4	3.07	25,1
3	24	21,8	-	20,4
4	11	10,0	3.25	18,3
5	38	34,5	6.77**	19,5
w6	6	5,5	-	4,3
7	20	18,2	-	23,4

* HLA-DR getestete Patienten N=110

** p = 0.01, RR = 2.2

Tabelle II : Patientengruppe mit ANA-Erhöhung

Tabelle III: Entzündliche Form der Erkrankung

Phänotypfrequenzen in Sklerodermie-Untergruppen im Vergleich zu einer Kontrollpopulation

HLA-Antigene	ANA-Erhöhung N=33 (8/25) *			Entzündliche Form N=40 (10/30)			Kontrollen N=100
	beob.	%	chi ²	beob.	%	chi ²	%
HLA-A1	10	30,3	-	12	30,0	-	27,5
2	14	42,4	-	22	55,0	-	45,3
3	10	30,3	-	9	22,5	-	21,9
11	2	6,1	-	4	10,0	-	11,5
w23	1	3,0	-	2	5,0	-	4,5
w24	5	15,2	-	3	7,5	1.72	18,2
25	4	12,1	-	3	7,5	-	3,7
26	2	6,1	-	3	7,5	-	7,2
28	3	9,1	-	2	5,0	-	7,7
29	1	3,0	-	2	5,0	-	7,4
30	3	9,1	-	3	7,5	-	4,7
31	-	-	-	1	2,5	-	5,4
32	6	18,2	-	5	12,5	-	8,8
33	1	3,0	-	1	2,5	-	3,3
HLA-B5	4	12,1	-	5	12,5	-	16,8
7	9	27,3	1.08	10	25,0	1.17	16,8
8	9	27,3	1.39	10	25,0	1.62	15,7
12	7	21,2	-	6	15,0	-	22,9
13	3	9,1	-	1	2,5	-	5,6
14	3	9,1	-	1	2,5	-	5,8
15	3	9,1	-	3	7,5	-	11,4
w16	4	12,1	-	5	12,5	-	9,1
17	2	6,1	-	2	5,0	-	8,4
18	5	15,2	-	9	22,5	2.22	11,2
w21	1	3,0	-	4	10,0	-	7,0
w22	4	12,1	-	3	7,5	-	5,5
27	1	3,0	-	3	7,5	-	7,7
w35	6	18,2	-	7	17,5	-	18,2
37	2	6,1	-	3	7,5	-	3,0
40	3	9,1	-	4	10,0	-	10,0
w41	-	-	-	-	-	-	2,0
w47	-	-	-	-	-	-	0,9
HLA-DR1	8	24,2	1.59	10	25,0	2.94	13,3
2	11	33,3	0.87	16	40,0	3.10	25,1
3	7	21,2	-	7	17,5	-	20,4
4	3	9,1	0.87	3	7,5	1.79	18,3
5	11	33,3	2.46	15	37,5	4.85	19,5
w6	2	6,1	-	3	7,5	-	4,3
7	5	15,2	-	7	17,5	-	23,4

* Relation Männer/Frauen = 8/25 in dieser Gruppe

Tabelle IV: Nicht entzündliche Form der Sklerodermie

Tabelle V : Proximal ascendierende Form der Sklerodermie

Phänotypfrequenzen in Sklerodermie-Untergruppen im Vergleich zu einer Kontrollpopulation

HLA-Antigene	Nicht entzündlich N=60 (14/46)*			Proximal ascend. N=53 (10/43)			Kontrollen N=100
	beob.	%	chi ²	beob.	%	chi ²	%
HLA-A1	18	30,0	-	15	28,3	-	27,5
2	25	41,7	-	28	52,8	-	45,3
3	13	21,7	-	12	22,8	-	21,9
11	7	11,7	-	8	15,1	-	11,5
w23	4	6,7	-	3	5,7	-	4,5
w24	7	11,7	-	5	9,4	1.38	18,2
25	6	10,0	-	5	9,4	-	3,7
26	7	11,7	-	4	7,5	-	7,2
28	6	10,0	-	3	5,7	-	7,7
29	2	3,4	-	3	5,7	-	7,4
30	3	5,0	-	6	11,3	-	4,7
31	4	6,7	-	2	3,8	-	5,4
32	5	8,3	-	4	7,5	-	8,8
33	-	-	-	1	1,9	-	3,3
HLA-B5	3	5,0	3.90	3	5,7	2.99	16,8
7	15	25,0	1.50	13	24,5	1.25	16,8
8	12	20,0	-	12	22,6	1.09	15,7
12	15	25,0	-	8	15,1	-	22,9
13	5	8,3	-	4	7,5	-	5,6
14	4	6,7	-	-	-	-	5,8
15	6	10,0	-	4	7,5	-	11,4
w16	6	10,0	-	5	9,4	-	9,1
17	5	8,3	-	4	7,5	-	8,4
18	2	3,4	2.02	8	15,1	-	11,2
w21	2	3,4	-	5	9,4	-	7,0
w22	8	13,3	1.69	5	9,4	-	5,5
27	6	10,0	-	7	13,2	-	7,7
w35	12	20,0	-	10	18,9	-	18,2
37	2	3,4	-	4	7,5	-	3,0
40	7	11,7	-	5	9,4	-	10,0
w41	1	1,7	-	1	1,9	-	2,0
w47	2	3,4	-	1	1,9	-	0,9
HLA-DR1	13	21,7	2.07	12	22,6	-	13,3
2	19	31,7	-	20	37,8	2.71	25,1
3	13	21,7	-	12	22,6	-	20,4
4	8	13,3	-	5	9,4	1.57	18,3
5	19	31,7	2.77	17	32,1	2.88	19,5
w6	2	3,4	-	3	5,7	-	4,3
7	10	16,7	-	8	15,1	-	23,4

* Verhältnis Männer/Frauen in der Gruppe

Tabelle VI : Patienten mit Akrosklerodermie

Tabelle VII: Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie

Phänotypfrequenzen in Sklerodermie-Untergruppen im Vergleich zu einer Kontrollpopulation

HLA-Antigene	Akrosklerodermie N=24 (2/22)*			Zirkumskripte Form N=17 (9/8)			Kontrollen N=100
	beob.	%	chi ²	beob.	%	chi ²	
HLA-A1	6	25,0	-	6	35,3	-	27,5
2	12	50,0	-	5	29,4	0.88	45,3
3	6	25,0	-	2	11,8	0.41	21,9
11	1	4,2	0.57	1	5,9	-	11,5
w23	1	4,2	-	2	11,8	-	4,5
w24	2	8,3	0.72	3	17,6	-	18,2
25	-	-	-	3	17,6	-	3,7
26	4	16,7	-	1	5,9	-	7,2
28	4	16,7	-	1	5,9	-	7,7
29	-	-	-	-	-	-	7,4
30	-	-	-	-	-	-	4,7
31	3	12,5	-	-	-	-	5,4
32	3	12,5	-	3	17,6	-	8,8
33	-	-	-	-	-	-	3,3
HLA-B5	2	8,3	0.55	1	5,9	0.66	16,8
7	7	29,2	1.14	4	23,5	0.09	16,8
8	4	16,7	-	3	17,6	-	15,7
12	7	29,2	-	5	29,4	-	22,9
13	2	8,3	-	-	-	-	5,6
14	2	8,3	-	3	17,6	-	5,8
15	2	8,3	-	3	17,6	-	11,4
w16	3	12,5	-	3	17,6	-	9,1
17	2	8,3	-	1	5,9	-	8,4
18	-	-	-	-	-	-	11,2
w21	-	-	-	1	5,9	-	7,0
w22	2	12,5	-	3	17,6	-	5,5
27	2	12,5	-	-	-	-	7,7
w35	7	29,2	0.89	1	5,9	0.80	18,2
37	-	-	-	1	5,9	-	3,0
40	3	12,5	-	2	11,8	-	10,0
w41	-	-	-	-	-	-	2,0
w47	-	-	-	-	-	-	0,9
HLA-DR1	6	25,0	1.32	5	29,4	1.88	13,3
2	6	25,0	-	5	29,4	-	25,1
3	5	20,8	-	2	11,8	-	20,4
4	4	16,7	-	2	11,8	-	18,3
5	8	33,3	1.28	6	35,3	1.18	19,5
w6	-	-	-	1	5,9	-	4,3
7	5	20,8	-	4	23,5	-	23,4

* Männer/Frauen = 2/22

Tabelle VIII: Männer mit Sklerodermie

Tabelle IX : Frauen mit Sklerodermie

Phänotypfrequenzen in Sklerodermie-Untergruppen im Vergleich zu einer Kontrollpopulation

HLA-Antigene	Männer N=24			Frauen N=76			Kontrollen N=100
	beob.	%	chi ²	beob.	%	chi ²	%
HLA-A1	13	54,2	5.99*	17	22,4	-	27,5
2	5	20,8	3.75	42	55,3	-	45,3
3	6	25,0	-	16	21,1	-	21,9
11	3	12,5	-	8	10,5	-	11,5
w23	2	8,3	-	4	5,3	-	4,5
w24	3	12,5	-	7	9,2	2.06	18,2
25	3	12,5	-	6	7,9	-	3,7
26	2	8,3	-	8	10,5	-	7,2
28	1	4,2	-	7	9,2	-	7,7
29	2	8,3	-	2	2,6	-	7,4
30	2	8,3	-	4	5,3	-	4,7
31	1	4,2	-	4	5,3	-	5,4
32	-	-	-	10	13,2	-	8,8
33	-	-	-	1	1,3	-	3,3
HLA-B5	2	8,3	-	6	7,9	2.40	16,8
7	3	12,5	-	22	28,9	3.57	16,8
8	9	37,5	4.30	13	17,1	-	15,7
12	5	20,8	-	16	21,1	-	22,9
13	2	8,3	-	4	5,3	-	5,6
14	1	4,2	-	4	5,3	-	5,8
15	4	16,7	-	5	6,6	-	11,4
w16	2	8,3	-	9	11,8	-	9,1
17	4	16,7	-	3	3,9	-	8,4
18	1	4,2	-	10	13,2	-	11,2
w21	2	8,3	-	4	5,3	-	7,0
w22	3	12,5	-	8	10,5	-	5,5
27	-	-	-	9	11,8	-	7,7
w35	3	12,5	-	16	21,1	-	18,2
37	-	-	-	5	6,6	-	3,0
40	1	4,2	-	10	13,2	-	10,0
w41	1	4,2	-	-	-	-	2,0
w47	1	4,2	-	1	1,3	-	0,9
HLA-DR1	2	8,3	-	21	27,6	5.93**	13,3
2	5	20,8	-	29	38,2	3.52	25,1
3	6	25,0	-	14	18,4	-	20,4
4	2	8,3	-	10	13,2	-	18,3
5	8	33,3	1.28	25	32,9	3.77	19,5
w6	-	-	-	6	7,9	-	4,3
7	7	29,2	-	10	13,2	-	23,4

* p = 0.015, RR = 3.0

** p = 0.015, RR = 2.6

Tabelle X-1: HLA-B, DR-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52		7	8	w44+w45		12	13	14	15	w62+w63		w38+w39	w57+w58	17	18	w49+w50		w54-w56	27	w35	37	w60+w61		40	w41	w47	Blank	Sum	
HLA-DR1			74	85	72		92	60	81	38	2																			
2	16	811	61	217	19		11	148	22	208	46																			
3		56	747	25			20	9	47	88																				
4	9	67	34	167	28		50																							
5	197	127	42	290		57	31		50	222	86																			
w6	46		4	39				50		18																				
7	14			187	134	92	49	117	88	3	47																			
w8																														
w9																														
w10																														
Blank	117	172	221	77	119	8	229	114	92	50	118																			
Summe	399	1307	1194	1074	300	249	450	549	349	591	299																			

Tabelle X-3: HLA-A,B,DR1-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	15	w62+w63 15	w38+w39 w16	17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1			3						1	31				6	1						42
2	1	3				3	32		7		1		17	12	69		43			3	191
3	6			23		21			18				3		222		1			24	318
9																					
10																					
11				20										26						8	58
w19																					
w23				1												48					49
w24		25				23		16						32	3						99
25		4		4		14		33		6			27	6							94
26													8				1				9
28																					
29																					
w30	47										1										48
w31	8																35				43
w32	1	50		4		19	12	6							5						97
w33							9								37						46
Blank	7			20		12	7						8	21						8	83
Summe	74	85	72	92	60	81	2	37	81	2	55	90	406	80	43	1177					

Tabelle X-5: HLA-A,B,DR3-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	12	13	14	w62+w63 15	w38+w39 w16	17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1		7	690							7										704
2		5	42				3		24	31						2				107
3		5											1	1						17
9				10																
10																				
11			7				17													24
w19																				
w23											1									1
w24			2																	2
25			1																	1
26																				
28			4	13									74							77
29								9												26
w30																				
w31										49								1		50
w32	39																			
w33																				44
Blank									23							1		4		28
Summe		56	746	26		20	9		47	87	1		75	6		3		5		1081

Tabelle X-6: HLA-A,B,DR4-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	15	w62+w63 w38+w39 w16	17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1																				
2		1	5	10	23							5				31		1		76
3	8	39		88			47				2	23						2		209
9				2			1					5			8					16
10																				
11			5																	
w19													35							40
w23																				
w24		25																		
25			24													4				29
26																		25		49
28																				
29											1	42		1						115
w30																				
w31																				
w32																44				44
w33																5				5
Blank	1	3		1								7								41
Summe	9	68	34	166	29		48			3	117			9		84		28		595

Tabelle X-7: HLA-A,B,DR5-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45		13	14	15	w62+w63	w38+w39	w57+w58	17	18	w49+w50	w21	w22	27	w35	37	w60+w61	40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1	12	76	36	1							10	77	5	5	5	17	1							10	250
2	40	6		106			21					101				21	56	27	57						435
3				37			3					10		9	3	35						9	1		107
9																									
10																									
11																									
w19	17	14	5											14	79	44						32	1	3	209
w23		3		48			11						49												
w24							5						27					90	1	12					111
25	2												1												135
26	10	16		10							10			9		23		18							3
28	37	1		86																					96
29	45												2												124
w30													1												47
w31				1							30														2
w32	21						13	25						27	49				26						31
w33																									161
Blank	13	9					6	6					2			3	9	2	9					21	80
Summe	197	126	41	289			59	31			50	221	85	77	129	239	91	79			41	2	34	1791	

Tabelle X-8: HLA-A,B,DRw6-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	w62+w63 15	w38+w39 w16	w57+w58 17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1	36		3					1												40
2				35						12		2			28	6				83
3																				
9																				
10																				
11																				
w19										2		35								37
w23																				
w24																				
25								49		3					18					70
26																				
28																				
29																				
w30																				
w31																				
w32																				
w33																				
Blank	11		2	4												5				22
Summe	47		5	39				50		17		37			46	11				252

Tabelle X-9: HLA-A,B,DR7-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	15	w62+w63 15	w38+w39 w16	w57+w58 17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1																					
2					1			46	66						2						115
3				20	56	38		15				41			30					15	215
9				5	31			47		1				1	1				47		133
10																					
11																					
w19																					
w23				21		10		2						1	3			1	2		7
w24																	44				77
25						3		4		2											
26				30				4		1											9
28	1			1				4		12							2				37
29				100									7								21
w30					45																100
w31				10			5			9											45
w32	8				33		44														24
w33																					85
Blank	5				8																13
Summe	14		187	133	92	49	118	88	3	48		46		2	36		46	48	17		881

Tabelle X-10: HLA-A,B,DRw9-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	w62+w63 15	w38+w39 w16	17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1																				
2									6				6							12
3																				
9																				
10																				
11																				
w19																				
w23																				
w24																				
25									6											
26																				
28																				
29																				
w30																				
w31																				
w32																				
w33																				
Blank																				
Summe									12				38							50

Tabelle X-11: HLA-A,B,DRX-Haplotypfrequenzen von 100 Sklerodermiepatienten angegeben als Anzahl pro 10000

HLA-B	w51+w52 5	7	8	w44+w45 12	13	14	15	w62+w63 15	w38+w39 w16	17	18	w49+w50 w21	w54-w56 w22	27	w35	37	w60+w61 40	w41	w47	Blank	Summe
HLA-A1	17	5	214	16					4	60				2	11	48	14			4	395
2	6	40	4	44	46		100		33	4	33	46	30	81	42	10	158			41	718
3		78	1								5	4	29		69			5		2	193
9																					
10																					
11	14	5		4			27			47	5				11				14		25
w19															2			4			108
w23				5						27											
w24	22						53	7							19		4				36
25					7		35	3									31				132
26	9	17							44			9	28	7	35	14	1				45
28	2			15	5				53				2		4						164
29				9																	81
w30				41			11	1			11	39									9
w31													13	6						3	103
w32	35				3							13				10					22
w33							1								3						61
Blank	37	1	2	4	6	2	2					4			15		3		1	60	4
Summe	118	170	221	77	119	9	229	145	145	91	49	119	150	96	211	82	211	9	15	110	2231

Beobachtete und erwartete Werte für Homozygote und Heterozygote HLA-DR Antigene.
HLA-DR getestete Patienten N = 110

HLA-DR	Beobachtet	Erwartet	chi ²	HLA-DR	Beobachtet	Erwartet	chi ²
-/- ⁺	5	* 1.6		3/4	1	* 1.5	
1 ⁺⁺	5	4.6	0.03	3/5	9	6.4	1.81
2	17	12.0	2.08	3/6	1 Σ 5	* 1.0 Σ 4.1	0.20
3	7	5.7	0.30	3/7	4	x 3.3	
4	4	* 1.6					
5	10	10.7	0.05				
6	2 Σ 11	* 1.0 Σ 4.2	11.0	4/5	2 Σ 6	x 2.4 Σ 5.7	0.02
7	3	4.3	0.39	4/6	-	* 0.4	
				4/7	2	* 1.2	
1/2	8	5.9	0.75				
1/3	1	* 3.5		5/6	1	* 1.5	
1/4	2 Σ 3	* 1.3 Σ 4.8	0.68	5/7	7	5.2	0.93
1/5	6	5.5	0.05				
1/6	-	x 0.8					
1/7	2	x 2.8		6/7	- Σ 3	* 0.8 Σ 3.9	0.21
2/3	5	7.0	0.57				
2/4	- Σ 2	x 2.6 Σ 6.2	2.84				
2/5	7	10.9	1.40				
2/6	3	* 1.6					
2/7	5	5.6	0.06				

+ HLA-DR1 beinhaltet HLA-DR1/- und HLA-DR1/1 usw.

-/- ist gleich x = blank

Beträgt der Erwartungswert weniger als 4, werden die untereinander liegenden Werte < 4 summiert, bis erwartet > 4 ist.

*
++
**x

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Ackerman, A.B.
Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases
London, 285 - 287, 1936.
2. Alac'on-Segovia D., R. Palacios, G. Ib'a'nez de Kasep
Human postthymic precursor cells in health and disease.
VII. Immunoregulatory circuits of the peripheral blood
mononuclear cells from patients with progressive systemic
sclerosis
J. Clin. Lab. Immunol. 5 (3), 143 - 8, May 1981.
3. Albert E.D., M.R. Mickey, A.C. McNicholas, P.I. Terasaki
Seven new HLA-specificities and their distribution in
three races
Histocompatibility Testing Munksgaard, Copenhagen, 221 -
30, 1970.
4. Albert, E.D., W. Mempel, H. Grosse-Wilde
Linkage disequilibrium between HL-A7 and the MLC Speci-
ficity Pi
Transplant. Proc. 5, No. 4, 1551, 1973.
5. Albert E.D., D. Götze
The major histocompatibility System in Man and Animals
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp. 7 - 77,
1977.
6. Albert, E.D., S. Scholz
Das Haupthistokompatibilitätssystem (HLA) des Menschen:
Serologie, Genetik und klinische Bedeutung
Immunforschung in Klinik und Labor, Fresenius-Stiftung,
77 - 105, 1979.
7. Albert E.D.
Die Bedeutung des HLA-A-Systems in Klinik und Forschung
S. Karger, Basel, 1972.
8. Albert E.D.
Neue Antigene des HLA-A-Systems in Klinik und Forschung
Klin. Wschr. 51 (15), 778, 1973.
9. Albert E.D., A. Andreas, A. McNicholas, S. Scholz,
B. Kuntz
B- and T-cell specific alloantigens in man
Scand. J. Immunology, Vol. 6, 427, 6 - 430, 1977.
10. Armitage P.
Statistical Methods in Medical Research
Blackwell, Oxford, 1971.

11. Asboe-Hansen G.
Neue Entwicklungen der Pathologie, Pathophysiologie und
Therapie der systemischen Sklerodermie
Der Hautarzt 31, 584 - 587, 1980.
12. Avdeeva Zh.I., M.M. Zacharova, I.I. Rassochina, T.M. Trofimova, S.I. Samo'ilova
Immunologicheskii reaktzii k antigenam soedinitel'no'i tkani u bol'nykh revmatoidnym artritom, sistemno'i sklerodermie'i, i sistemno'i krasno'i volchanko'i (Immunological reactions to connective tissue antigens in rheumatoid arthritis, systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus)
Ter. Arkh. 52 (11), 122 - 6, 1980.
13. Bach F.H., R.J. Albertini, D.B. Amos, R. Ceppellini, P.L. Mattiuz, V.C. Miggiano
Mixed leucocyte culture studies in families with known HLA-A genotypes
Transplant. Proc. 1, 339 - 41, 1969.
14. Balabanova R.M.
Sistemnaia sklerodermiia (Systemic scleroderma)
Med. sestra 37 (1), 33 - 6, Jan. 1978.
15. Barnett A.J.
Scleroderma
Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1974.
16. Barthelmes H.
Das Verhalten der antinukleären Faktoren bei der Sklerodermie
Derm. Mschr. 161, 536 - 544, 1975.
17. Bertrams J.
HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit
Dtsch. med. Wschr. 101, 178 - 184, 1976.
18. Birnbaum N.S., G.P. Rodnan, B.S. Rabin, S. Bassion
Histocompatibility Antigens in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma)
J. Rheumatol. 4, 425 - 28, 1977.
19. Black C.M., J.R. Batchelor, K.I. Welsh, G.R.V. Hughes
A comparison of the HLA antigens in SLE and systemic sclerosis
Heberden Soc. Annual Lecture, Nov. 1981, abstr. p 26.
20. Black C.M., Maddison P.J., M.I.V. Jayson, J.R. Batchelor, K.I. Welsh, R.M. Bernstein, L.J. Catoggio, C.D. Holland, G.R.V. Hughes
HLA antigens and scleroderma
Heberden Soc. Annual Lecture, Nov. 19, 1981, abstr. p. 34.

21. Blaszczyk M., E.H. Beutner, T. Rogozinski, G. Rzeska, M. Jarzabek-Chorzelska, S. Jablonska, T.P. Chorzelski
Substrate specificity of antinuclear antibodies in scleroderma
J. Invest. Dermatol. 68 (4), 191 - 3, 1977.
22. Bodmer W.F., J.G. Bodmer, M. Tripp
Recombination between the LA and Four loci of the HL-A-systems
Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, 187 - 191.
23. Bodmer W.F.
The HLA System and Disease
J. Royal Coll. Phys. London 14 (1), 43 - 50, 1980.
24. Buckley C.E., F.C. Dorsey, R.B. Corley, W.B. Ralph, M.A. Woodbury, D.B. Amos
HL-A linked human immune response genes
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70, 2157 - 61, 1973.
25. Burnham T.K.
Antinuclear antibodies in scleroderma (letter)
J. Invest. Dermatol. 70, 59 - 60, 1978.
26. Butov Ju.S.
Antinuklearnye autoantitela u bol'nykh sistemnymi zabolevaniami (Antinuclear autoantibodies in systemic diseases)
Vestn. Dermatol. Venerol. 11, 17 - 22, Nov. 1980.
27. Chanda J.J., J.P. Callen
Differential Diagnosis of Sclerodermoid Skin Changes
Cutis 21, 843 - 7, 1978.
28. Clarke A.K., R.M. Galbraith, E.B. Hamilton, R. Williams
Rheumatic disorders in primary biliary Cirrhosis
Ann. rheum. dis. 37 (1), 42 - 7, Feb. 1978.
29. Clements P.J., G. Opelz, P.I. Terasaki, M.R. Mickey, D. Furst
Association of HLA Antigen A9 with Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma)
Tissue Antigens 11, 357 - 61, 1978.
30. Connolly S.M., R.K. Winkelmann
Direct immunofluorescent findings in scleroderma syndromes
Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 61 (1), 29 - 36, 1981.
31. Cunningham P.H., B.S. Andrews, J.S. Davis
Scleroderma: developments from Osler to the present
South Med. J. 73 (6), 770 - 4, 1980.

32. Cunningham P.H., B.S. Andrews, J.S. Davis
Immune complexes in progressive systemic sclerosis and mixed connective disease
J. Rheumatol. 7 (3), 301 - 8, May - Jun. 1980.
33. Dausset J.
Iso-Leuco-anticorps
Acta haemat. (Basel) 20, 156 - 66, 1958.
34. Dausset J., L. Degos, J. Hors
The Association of the HL-A Antigens with Diseases
Clin. Immunol. and Immunopathol. 3, 127 - 49, 1974.
35. Doherty P.C., D. Götze, G. Trinchieri, R.M. Zinkernagel
Models for recognition of virally modified cells by immune thymusderived lymphocytes
Immunogenetics 3, 517 - 24, 1976.
36. Dolbin A.G., E.G. Fedorova, Iu.M. Zaretskaia
Antigeny sistemy HLA u bol'nykh ochagovo'i sklerodermie'i i atrofodermie'i Pasini-P'erinii
(HLA antigens in focal scleroderma and Pasini-Pierini syndrome)
Vestn. Dermatol. Venerol. 7, 16 - 9, 1978.
37. Dovzhanski'i S.I., N.E. Nikiforova, N.A. Slesarenko
O vzaimosviasi sistemno'i i ogranichenno'i sklerodermii (Relationship between systemic and circumscribed scleroderma)
Vestn. Dermatol. Venerol. 1, 60 - 4, Jan. 1976.
38. Ercilla, M.G., F. Arriaga, M.R. Gratacos, J. Coll, V. Lecha, J. Vives and R. Castillo
HLA Antigens and Scleroderma
Arch. Dermatol. Res. 271, 381 - 385, 1981.
39. Fedorova E.G.
Kolichestvennaia otsenka populiatsii T-, B-, nulevych limfotsitov u bol'nykh ochagovo'i sklerodermie'i (Quantitative evaluation of T-, B- and O-lymphocyte populations in focal scleroderma)
Vestn. Dermatol. Venerol. 6, 17 - 9, 1980.
40. Festenstein H., S. Nyulassy
Workshop on HLA and Disease
Transplant. Proc. XI (1), March 1979.
41. Fleischmayer R., J.S. Perlish, J.R.T. Reeves
Cellular infiltrates in scleroderma skin
Arthrit. and Rheumat. 20 (4), 975 - 82, May 1977.
42. Fokin A.A., M.Ja. Shapiro, L.A. Orechova
Endoskopicheskaia grudnaia simpatektomiia pri sistemno'i sklerodermii (Endoscopic thoracic sympathectomy in systemic scleroderma)
Klin. med. (Mosk.) 55 (9), 135 - 6, Sept. 1977.

43. Fradelizi D., A. Nunez-Roldan, M. Sosportes
Human Ia-like DRw lymphocyte antigens stimulating activity in primary mixed lymphocyte reaction
Eur. J. Immunol. 8, 88 - 93, 1978.
44. Freudenberg J., H. Holzmann, S. Schneider, G.W. Korting
HLA-Antigenfrequenzen bei Patienten mit progressiver Sklerodermie und Morphaea
Arch. Dermatol. Res. 263, 197 - 205, 1978.
45. Fritz J., M. Sandhofer
Zelluläre Immunphänomene bei der Sklerodermie
Dermatologica 154, 129 - 37, 1977.
46. Fritzler M.J., T.D. Kinsella
The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies
Am. J. Med. 69 (4), 520 - 6, Oct. 1980.
47. Germain B.F., L.R. Espinoza, L.L. Bergen, M. Vagesh, F.B. Vasey
Increased prevalence of DRw3 in the CREST syndrome
Arthritis Rheumat. 24 (6), 857 - 9, 1981.
48. Giordano M., D. Magri, G. Valentini, G. Tirri, R. De Biasi
HLA-SD Antigens in Progressive Systemic Sclerosis (Letter)
Arch. Dermatol. Res. 266, 213, 1979.
49. Gladman D.D., E.C. Keystone, M. Baron, P. Lee, D. Cane, H. Mervart
Increased frequency of HLA-DR5 in scleroderma
Arthritis Rheumat. 24 (6), 854 - 6, 1981.
50. Gray R.G., R.D. Altman
Progressive systemic sclerosis in a family
Case report of a mother and son and review of the literature
Arthritis and Rheumatism, Vol. 20 (1), 35 - 41, Jan. - Febr. 1977.
51. Grosse-Wilde H., B. Netzel, W. Ruppelt, E.D. Albert, J. Bertrams, G. Brehm, R. Ewald, G. Hauptmann, R. Johannsen, B. Kuntz, V. Lenhard, S. Mayer, H.E. Reis, C.H. Rittner, S. Scholz, M.M. Tongio
Further population studies of HLA-D alleles in the german population
Z. Immun. Forsch. Immunobiology 152, 277 - 80, 1976.
52. Gupta S., R.A. Good
Subpopulations of human T lymphocytes: laboratory and clinical studies
Immunol. Rev. 56, 89 - 114, 1981.

53. Hirschhorn K., F. Bach, R.L. Kolodny, I.L. Fishen
Immune response and mitosis of human peripheral blood
lymphocytes in vitro
Science 142, 1185, 1963.
54. Hopf H.C.
Progressive systematisierte Sklerodermie (PSS)
Verh. dtsch. ges. Inn. Med. 83, 1781 - 5 / 17 - 21,
Apr. 1977.
55. Hughes P., K. Gelsthorpe, R.W. Doughty, N.R. Rowell,
F.D. Rosenthal, I.B. Sneddon
The association of HLA-B8 with visceral disease in
systemic sclerosis
Clin. exp. Immunol. 31, 351 - 56, 1978.
56. Inoshita T., T.L. Whiteside, G.P. Rodnan, F.H. Taylor
Abnormalities of T lymphocyte subsets in patients with
progressive systemic sclerosis (PSS, scleroderma)
J. Lab. Clin. Med. 97 (2), 264 - 77, 1981.
57. Jabłońska S.
Scleroderma and pseudoscleroderma
Polish Med. Publishers Warsaw, 191 - 229, 1976.
58. Jakobza D.
Zum immunologischen Verhalten der progressiven Sklero-
dermie
Derm. Mschr. 162, 909 - 11, 1976.
59. Joint Report from the Sixth International Histocompati-
bility Workshop Conference. II. Typing for HLA-D (LD-I
or MLC) determinants
Histocompatibility Testing 1976, pp. 414 - 58
Munksgaard, Copenhagen 1976.
60. Kimura M., H. Nishiya, G. Tomori, S. Tani, S. Ohtani,
Y. Shibata
Thrombocytopenia as a prominent feature of progressive
systemic sclerosis and the probable role of immune
complexes
Jpn. J. Exp. Med. 50 (5), 389 - 91, Oct. 1980.
61. Kissmeyer-Nielsen F., L. Staub-Nielsen, L. Sandberg,
A. Svejgaard, E. Thorsby
The HL-A system in relation to human transplantations
Histocompatibility Testing 1970. Munksgaard, Copenhagen,
105 - 35, 1970 a.
62. Klein J.
Biology of the Mouse Histocompatibility-2Complex:
Principles of Immunogenetics Applied to a Single System
Berlin, Springer Verlag, 1975.

63. Klug, H.
Die interdigitierende Zelle. Zytomorphologische Charakteristika und funktionelle Aspekte
Dermatol. Monatsschr. 166, 289 - 296, May 1980.
64. Kochetov D.P., B.N. Krivosheev
Skleroderma i posdniaia koshaia porfiriia s klinicheskimi proiavleniiami sklerodermii (Skleroderma and Porphyria cutanea tarda with clinical manifestations of scleroderma)
Vestn Derm. Venerol. 1, 64 - 7, Jan. 1976.
65. Korting G.W., H. Holzmann
Die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967.
66. Krakauer R.S., J. Sundeen, D.N. Sauder, A. Scherbel
Abnormalities of immunoregulation in progressive systemic sclerosis. Evidence for excess helper-cell function and altered B-cell function
Arch. Dermatol. 117 (2), 80 - 2, 1981.
67. Krieg Th., C. Luderschmidt, L. Weber, P.K. Müller, O. Braun-Falco
Scleroderma Fibroblasts: Some Aspects of in vitro Assessment of Collagen Synthesis
Arch. Dermatol. Res. 270, 263 - 72, 1981.
68. Kuwert E., J. Bertrams
Transplantationsantigene des Menschen: das HL-A-System
Dtsch. med. Wschr. 96, 1843 - 7, 1970.
69. Leeuwen A. Van; H.R.E. Schuit, J.J. Van Rood
Typing for MLC (LD): II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies
Transplant. Proc. 5, 1539 - 42, 1973.
70. Levina S.G., N.A. Geppa, N.N. Uvarova, I.P. Snegarevskaja
Rol' opredeleniia subpopulatsii limfotsitov v klinicheskoi otsenke sklerodermii u detei (Role of determining the lymphocyte subpopulations in the clinical evaluation of scleroderma in children)
Pediatriia 4, 50 - 2, 1980.
71. Levine B.B., R.H. Stember, Fotino
Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes
Science 178, 1201, 1972.
72. Luderschmidt Ch., Th. Krieg und P.K. Müller
Neue klinische und experimentelle Ergebnisse zur Pathogenese der systemischen Sklerodermie
Der Hautarzt 32, Suppl. V, 490 - 491, 1981.

73. Májský A., M. Kobíková, Z. Štáva
HLA and Scleroderma
Tissue Antigens 14 (4), 359 - 60, 1979.
74. Malaviya A.N., P. Rajagopalan, S. Gupta, R.L. Taneja
Cryoglobulinemia and circulating immune complexes in
progressive systemic sclerosis
Indian J. Med. Res. 72, 359 - 364, Sep. 1980.
75. Mansell M.A., R.W. Watts
Retroperitoneal fibrosis and scleroderma
Postgrad. Med. J. 56 (660), 730 - 3, Oct. 1980.
76. Mepmpel W., H. Grosse-Wilde, E.D. Albert, S. Thierfelder
Atypical MLC reactions in HL-A typed related and un-
related pairs
Transplant. Proc. 5, 401 - 8, 1973 a.
77. Meurer M., J. Ring
Das Spektrum der antinukleären und antizytoplasmati-
schen Antikörper bei Kollagenosen
Der Hautarzt 31, 478 - 85, 1980.
78. Mickey M.R., P.I. Terasaki, M. Kreisler, E.D. Albert,
D.P.S. Sengar
Analysis of histocompatibility data from 1000 kidney
transplants
Tissue Antigens I (2), 57 - 67, 1971.
79. Moroi Y., C. Peebles, M.J. Fritzler, J. Steigerwald,
E.M. Tan
Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma
sera
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (3), 1627 - 31, 1980.
80. Mylotte M., B. Egan-Mitschell, P.F. Fottrell, B. Mc-
Nicholl, C.F. McCarthy
Family studies in Coeliac Disease
Quarterl. J. Medic. 171, 359, 1974.
81. Nesterenko G.B., I.G. Didenko
Sostoianie nekotorykh immunologicheskikh pokazatelei'i
u bol'nykh krasno'i volchanko'i i sklerodermie'i
(State of some immunological indices in patients with
Lupus erythematosus and scleroderma)
Vestn. Dermatol. Venerol. 6, 16 - 9, 1977.
82. O'Loughlin S., G. Tappeiner, R.E. Jordon
Circulating immune complexes in systemic scleroderma
and generalized Morphaea
Dermatologia 160 (1), 25 - 30, 1980.

83. Opelz G., P.I. Terasaki
The role of the HL-A systems in kidney transplants
Transplant. Proc. IV, 433 - 38, 1972.
84. Patel R., P.I. Terasaki
Significance of the positive cross match test in kidney transplantation
New Engl. J. Med. 280, 735, 1969.
85. Rabin B.S., G.P. Rodnan, S. Bassion, T.J. Gill
HL-A antigens in progressive systemic sclerosis (scleroderma)
Arthr. and Rheum. 18, 381 - 2, 1975.
86. Reed W.B.
Genetische Aspekte in der Dermatologie
Der Hautarzt 21, 8 - 16, 1970.
87. Rood J.J. Van; A. Van Leeuwen, H.M.A. Schippers,
R. Ceppellini, P.L. Mattiuz, S. Curtoni
Leucocyte groups and their relation to homotransplantation
Ann. N. Y. Acad. Sci. 129, 467, 1966.
88. Rosenthal M., W. Müller
Das Sharp-Syndrom ("mixed connective tissue disease")
Schweiz. med. Wschr. 107 (33), 1162 - 1165, 1977.
89. Ryckmanns F., B. Konz
Disseminierte zirkumskripte Sklerodermie und diffuse
Sklerodermie vom Typ der Akrosklerodermie
Der Hautarzt 31, 86 - 90, 1980.
90. Sachs D.H., J.L. Cone
A mouse B-cell alloantigen determined by gene(s) linked
to the major histocompatibility complex
J. exp. Med. 138, 1289 - 1304, 1973.
91. Sandhofer M., J. Fritz, H. Altmann
Hinweise auf Alterungsprozesse bei der Sklerodermie
I. Klinische und immunologische Aspekte
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 645 - 651, 1977.
92. Sasaki S., H. Yoshino
Systemic Scleroderma in Mother and Daughter (letter)
Arch. dermatol. 113, 378 - 9, März 1977.
93. Sollberg G.
Neurologische und elektrophysiologische Untersuchungen
bei progressiver Sklerodermie und Morphaea
Arch. klin. exp. Derm. 229, 20 - 32, 1967.

94. Solling J., K. Solling, J.U. Jacobsen
Circulating immune complexes in Lupus erythematosus,
Scleroderma and Dermatomyositis
Acta Dermatovener (Stockholm) 59, 421 - 6, 1979.
95. Storb R., J.I. Bryant, C.D. Buckner, R.A. Clift, A. Fe-
fer, P.J. Fialkow, F.L. Hohnson, P. Neimann, E.D. Thomas
Allogenic Marrow Grafting for Acute Lymphoblastic
Leukemia: Leukemic Relapse
Transplant. Proc. V (1), 923 - 6, 1972.
96. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American
Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Cri-
teria Committee
Preliminary criteria for the classification of Systemic
Sclerosis (Scleroderma)
Arthritis and Rheumatism 23 (5), 581 - 90, 1980.
97. Taj M., A. Ahmad
Familial Localized Scleroderma (Morphea) (letter)
Arch. dermatol. 113, 1132 - 3, Aug. 1977.
98. Talbott J.H., M. Barrocas
Carcinoma of the lung in progressive systemic sclerosis:
a tabular review of the literature and a detailed report
of the roentgenographic changes in two cases
Semin Arthritis rheum. 9 (3), 191 - 217, Feb. 1980.
99. Tan E.M., G.P. Rodnan, I. Garcia, Y. Moroi, M.J. Fritz-
ler, C. Peebles
Diversity of antinuclear antibodies in progressive
systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its
relationship to CREST syndrome
Arthritis rheum. 23 (6), 617 - 25, 1980.
100. Terasaki P.I., J.D. McClelland
Microdroplet assay of human serum cytotoxins
Nature (London) 206, 998 - 1000, 1964.
101. Terasaki P.I.
Histocompatibility Testing 1980
Los Angeles.
102. Weidner F., O. Braun-Falco
Gleichzeitiges Vorkommen von Symptomen der circum-
scripten und progressiven Sklerodermie
Der Hautarzt 19, 345 - 50, 1968.
103. Winkelmann R.K.
Pathogenesis and staging of scleroderma
Acta Dermatovener (Stockholm) 56, 83 - 92, 1976.

Für die Überlassung dieses interessanten Themas, für die freundliche Hilfe und die Anregungen danke ich Herrn Professor Dr. E. Albert herzlich.

Ich bedanke mich auch bei Dr. C. Luderschmidt aus der Dermatologischen Klinik in München für die lehrreiche Unterstützung bei dieser Arbeit, sowie bei allen Mitarbeitern des Referenzlabors für Gewebetypisierung.

Für die Reinschrift danke ich Frau und Herrn Lohr.

LEBENS LAUF

Als erstgeborene Tochter der Eheleute Oskar und Ella Mehlhaff, geborene Dobler, wurde ich am 9. Mai 1956 in Workuta geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich in Dschambul, wo ich auch 1973 die Reifeprüfung ablegte. Nach einem halben Jahr Arbeit in einer Fabrik folgten von 1974 bis 1976 zwei Jahre Studium an der Polytechnischen Hochschule in Odessa.

Nachdem ich Mitte 1976 den Wohnsitz nach Ingolstadt verlegt habe, immatrikulierte ich mich nach einem Jahr Pause 1977 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München für das Fach Humanmedizin.

Im August 1979 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später - im Sommer 1980 - den ersten Teil und im August 1982 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. Es folgte das praktische Jahr bis Mitte September 1983. Mitte Oktober 1983 bestand ich den dritten Teil des medizinischen Staatsexamens.

